Hydrodynamik und Lösungsgeschwindigkeit

Untersuchungen zum Einfluß der Hydrodynamik
auf die Lösungsgeschwindigkeit
schwer wasserlöslicher Arzneistoffe

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Biochemie,
Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

von

Steffen Matthias Diebold

aus Tailfingen

Frankfurt a. M. 2000

(DF1)

Vom Fachbereich Biochemie, Pharmazie und Lebensmittelchemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. D. Steinhilber

Gutachter: Prof. Dr. J.B. Dressman
Prof. Dr. J. Kreuter

Datum der Disputation: 26. 4. 2000

Gustav, Maria

und Miriam

in Dankbarkeit

gewidmet

Die eigentliche „Bewegung“ der Wissenschaften spielt sich ab in der mehr oder minder radikalen und ihr selbst nicht durchsichtigen Revision der Grundbegriffe. Das Niveau einer Wissenschaft bestimmt sich daraus, wie weit sie einer Krisis ihrer Grundbegriffe fähig ist.

Martin Heidegger, Sein und Zeit, 1927

In rebus ergo facti sive contingentibus quae non a ratione sed observatione sive experimento pendent, primae veritates (quoad nos) sunt, quaecunque immediate intra nos percipimus seu quorum nobis de nobis conscii sumus, haec enim per alia experimenta nobis propiora magisque intrinseca probari impossibile est. Percipio autem intra me non tantum me ipsum qui cogito, sed et multas in cogitationibus meis differentias, ex quibus alia praeter me esse colligo et sensibus paulatim fidem concilio Scepticisque occurro, nam in talibus quae non sunt metaphysicae necessitatis, pro veritate habendus est nobis consensus phaenomenorum inter se, qui temere non fiet sed causam habebit;...Opus est autem arte singulari et ad facienda et ad ordinanda et ad conjungenda experimenta, ut inde fiant inductiones utiles causaeque reperiantur, et constituantur aphorismi ac praenotiones.

G. W. Leibniz, De synthesi et analysi universali seu arte inveniendi et iudicandi, 1685

Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische Technologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität angefertigt. Teile der Arbeit entstanden in Kooperationen mit der Firma Astra Hässle, Mölndal (Schweden) und dem Fraunhoferinstitut IBMT, St. Ingbert.

Ganz besonderer Dank gilt:

- meiner Mentorin Frau Prof. Dr. Dressman für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit wissenschaftlich tätig zu sein, die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung der einzelnen Projekte und Ihren fachlichen Rat, der zum Gelingen der Arbeit wesentlich beitrug
- Herrn Institutsleiter Prof. Dr. Kreuter für die freundliche Übernahme des Koreferates
- Herrn Dr. Abrahamsson für die Organisation der bei Astra Hässle durchgeführten Arbeiten und seine stete Diskussionsbereitschaft

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei:

- allen Mitarbeitern des Institutes und des Arbeitskreises für das kollegiale Zusammenwirken, besonders aber bei Herrn Dr. Selzer für zahlreiche Diskussionen über wissenschaftliche Grundfragen
- Herrn Dr. Alfred Bayati für die freundschaftliche Hilfe bei der Anwendung und Weiterentwicklung seiner szintigraphischen Methode
- Herrn Dr. Reppas für seine kompetente Unterstützung in Angelegenheiten der Biostatistik
- den beteiligten Mitarbeitern des Fraunhoferinstitutes für die gute technische Entwicklungsarbeit beim Ultraschallwandler
- allen beteiligten Mitarbeitern der Firma Astra Hässle für die freundliche Aufnahme in Schweden, bei Frau Wilsson-Rahmberg für die OP und Ihre Unterstützung bei der Entwicklung der Titankanüle, bei Frau Polentarutti für die Assistenz bei Durchführung der Tierversuche, bei Frau Dr. Ungell für die fruchtbaren Diskussionen, bei Frau Dr. Juppo, Herrn Johansson und Herrn Lindquist für die Unterstützungen der SEM-Aufnahmen und der Analytik
- Herrn Dr. Kostewicz für seine wertvolle Mitarbeit bei den Tierversuchen

Inhalt

KAPITEL V

THEORETISCHE GRUNDLAGEN ZUR GASTROINTESTINALEN HYDRODYNAMIK

KAPITEL VI

UNTERSUCHUNGEN ZUR GASTROINTESTINALEN HYDRODYNAMIK IN HUNDEN

KAPITEL VII

SCHLUßBETRACHTUNG, ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

KAPITEL VIII

ANHANG UND LITERATUR

Von allen Erfindungen ist der eine Teil aus der Hand anderer, die zuvor an ihm gearbeitet hatten, übernommen und darnach schrittweise durch ihre Nachfolger weiter entwickelt worden; der andere neuerfundene Teil hat regelmäßig zuerst nur ein geringes Wachstum gehabt, das jedoch um vieles wertvoller war als seine dank den Späteren erfolgte Zunahme. Ist ja doch der Anfang vielleicht das größte Stück des Ganzen, wie man sagt, und darum auch das schwierigste: ... Ist der Anfang aber gefunden, so ist es leichter, das Fehlende zu ergänzen und nachzuholen. ... die die Anfänge erfanden, sind nur ganz wenig vorgedrungen; die aber jetzt einen Namen besitzen, haben das Lehrgut von vielen Vorgängern ...

Aristoteles, Sophistische Widerlegungen

Kapitel I

Einleitung, Problemstellung und Ziele der Arbeit

1 Einleitung und Problemstellung

Die Entwicklung moderner Arzneimittel ist ein zeitaufwendiges und komplexes Geschehen. Der pharmazeutischen Forschung entwachsen dabei aus den unterschiedlichsten Indikationsgruppen in zunehmendem Maße schwer wasserlösliche Arzneistoffe. Dem Fachgebiet der „Pharmazeutischen Technologie“ fällt dabei unter anderem die Aufgabe zu, durch Anwendung geeigneter galenischer Verfahren die lokale Freigabe und die systemische Absorption auch dieser Arzneistoffe sicher, reproduzierbar und möglichst vollständig zu gewährleisten. Darin besteht ein wesentlicher Beitrag zur Sicherstellung der Qualität, der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit eines in Verkehr zu bringenden Arzneimittels.

Perorale Arzneimittel

Für den Patienten ist die perorale Anwendung der Arzneistoffe, also die orale Arzneiform, fast immer die vorteilhafteste. Um eine solche Applikation zu ermöglichen, ist es zwingend erforderlich, daß der Arzneistoff aus der Arzneiform im Magen-Darm-Trakt freigesetzt und anschließend absorbiert wird. Das ist besonders problematisch bei schwer wasserlöslichen Substanzen. Ihre Absorption wird wesentlich limitiert durch die Geschwindigkeit, mit der sich diese Arzneistoffe nach Freisetzung aus der Arzneiform im Gastrointestinaltrakt auflösen. Es gibt zahlreiche Faktoren, die die Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes beeinflussen. Sie können in eine chemische und eine physikalische Kategorie gefaßt werden. Neben der spezifischen Beschaffenheit des zur Auflösung gelangenden Arzneistoffes sind Art und *chemische* Zusammensetzung des Lösungsmittels beispielsweise für die erste Kategorie zu nennen. In die zweite Kategorie fällt dagegen unter anderem die Hydrodynamik des Systems, also die *physikalische* Umgebung, in dem ein Solvendum zur Auflösung gelangt. Die genannten Faktoren wirken auf die Geschwindigkeit der Auflösung eines Arzneistoffes sowohl in-vitro als auch in-vivo.

Absorption, Lösungsgeschwindigkeit und Hydrodynamik

Es wäre für die Entwicklung neuer Arzneimittel von großem Nutzen, wenn man das Freisetzungs- und Absorptionsverhalten der Arzneistoffe *in-vivo* anhand von Lösungsgeschwindigkeits-Tests *in-vitro* prognostizieren könnte. Hierzu sind fundamentale Kenntnisse über die Art, das Ausmaß und die Synergie der die Lösungsgeschwindigkeit bestimmenden Faktoren vonnöten. Die chemische Zusammensetzung der *in-vivo* vorgegebenen Lösungsmittel betreffend sind solcherlei Kenntnisse bereits vorhanden. So wurden zahlreiche Untersuchungen zur Natur und Komposition gastrischer und intestinaler Fluide am Menschen und an Hunden unternommen (Finholt et al. 1968, Meeroff et al. 1975, Matshese et al. 1978, Weems 1987, Lui et al. 1986, Charman et al. 1997, Larhed et al. 1997, Lindahl et al. 1997).

Über die Bedeutung der Hydrodynamik für die Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen ist dagegen wenig bekannt. Um diesen Einfluß näher bestimmen zu können, müssen zuerst die hydrodynamischen Bedingungen des betreffenden Auflösungs-Systems eruiert werden. Selbst für den Bereich der *in-vitro* stattfindenden Lösungsgeschwindigkeits-Tests ist jedoch die Hydrodynamik der betreffenden Systeme in quantitativer Hinsicht nur unzureichend charakterisiert. So mangelte es beispielsweise bis zum heutigen Tage an genauen Informationen über die möglichen Strömungsgeschwindigkeiten von Auflöse-Medien in Gefäßen kompendialer Lösungsgeschwindigkeits-Testapparaturen. Andererseits bedarf auch die *gastrointestinale* Hydrodynamik eingehender Klärung. Es existiert zwar detailliertes Wissen über die neuromuskulär und humoral gesteuerte gastrointestinale *Motilität*. Die gastrointestinale *Hydrodynamik* hingegen, also Ausmaß und Mechanismus der eigentlichen Bewegung gastrischer oder intestinaler Flüssigkeiten und deren Einfluß auf die ihnen exponierten Arzneistoffe, ist bislang noch unzureichend untersucht und wenig verstanden.

2 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Abhandlung orientiert sich an folgenden Fragestellungen:

- Welche Methoden gestatten eine *direkte* Charakterisierung der Hydrodynamik bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests in-vitro?
- Durch welche Verfahren läßt sich der Einfluß dieser Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen beschreiben? Auf welche Weise reflektiert die Lösungsgeschwindigkeit schwerlöslicher Arzneistoffe die in den Test-Apparaturen herrschende Hydrodynamik?
- Mit welcher Technologie ist ein Beitrag zur Aufklärung *gastrointestinaler* Hydrodynamik in-vivo möglich? Welche Implikationen ergeben sich aus dieser Hydrodynamik für die Lösungsgeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe in-vivo?

Um einen Beitrag zur Klärung dieser vielschichtigen Problematik zu leisten, wurden vier neuartige, jeweils auf die Hydrodynamik ausgerichtete Methoden entwickelt: Der Untersuchung der apparativen Hydrodynamik dienen die Sauerstoff-Dissolution-Methode (SD) und die Ultraschall-Puls-Echo-Methode (UPE). Zur Untersuchung gastrointestinaler Hydrodynamik in Hunden werden die Digitrapper-Tc-Szintigraphie-Methode (DTS) und die Fistel-Chyme-Methode (FC) eingesetzt. Der gegenwärtige Kenntnisstand zur Hydrodynamik luminaler Fluide wird synoptisch referiert. Ferner wird der Zusammenhang von Korngröße und Hydrodynamik am Beispiel der korngrößenabhängigen Lösungsgeschwindigkeit zweier Felodipin-Partikelkollektive diskutiert. Die maßgeblichen Eigenschaften der verwendeten Modellarzneistoffe werden näher charakterisiert. Der vorliegende Beitrag zur Untersuchung des Einflusses der Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe soll außerdem vor dem Hintergrund einer auf die Paddle-Apparatur adaptierten und erweiterten Theorie der hydrodynamischen Diffusions- oder Reibungsgrenzschicht, dem „Kombinations-Modell“, erbracht werden.

Kapitel II

Theoretische Grundlagen zur Lösungsgeschwindigkeit und zur Hydrodynamik

3 Grundlagen der Lösungsgeschwindigkeit

3.1 Lösungsgeschwindigkeit und Massentransfer

Die Lösungsgeschwindigkeit ist definiert durch die zeitliche Änderung der Konzentration an gelöster Substanz (Solvat) oder durch die zeitliche Änderung der Masse an zu lösender Substanz (Solvendum). Sie ist also die Geschwindigkeit, mit der sich ein Solvendum in einem Solvens auflöst. Auflösungsprozesse von Gasen oder festen Stoffen in Flüssigkeiten konstituieren Massentransfer. „Massentransfer" im weiteren Sinne[1] umfaßt dabei neben den eigentlichen Transportvorgängen der Diffusion und der Konvektion auch alle übrigen physikalischen und chemischen Größen, die auf die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) Einfluß nehmen können. Zu den physikalisch relevanten[2] Größen zählen z.B. die Temperatur des Systems, die elektrostatische Ladungsverteilung an der Solvendumoberfläche, die Beschaffenheit derselben und die Benetzbarkeit der Solvendumoberfläche. Unter den chemischen Größen finden sich die Aktivierungsenergie einer chemischen Reaktion, das Zahlenverhältnis der am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligten Reaktionspartner und der für die betreffende Substanz spezifische Diffusionskoeffizient. In vielen Fällen werden entweder hauptsächlich (aber nicht ausschließlich) die „Transportgrößen" oder die „Reaktionsgrößen" lösungsgeschwindigkeitsbestimmend sein.

Reaktionskontrollierte oder transportkontrollierte Lösungsgeschwindigkeit

Zwei Modelle konkurrieren bei Betrachtungen zur Lösungsgeschwindigkeit. Jeder Lösevorgang kann sowohl transportkontrolliert (durch Diffusions- und Konvektionsprozesse) als auch (oberflächen-)reaktionskontrolliert vonstatten gehen

---

[1] Der Begriff des „Massentransfers" wird in den folgenden Textabschnitten auch mit einer enger gefaßten Bedeutung belegt. In einem solchen Fall wird nur der Transport („Transfer") von Masse von einem Ort zu einem anderen beschrieben. Eine strenge begriffliche Unterscheidung wurde explizit nur dort getroffen, wo dies zur Vermeidung von Unklarheiten oder Verwechslungen notwendig schien.

[2] Der Druck kann bei Flüssigkeiten als konstant angesehen werden.

(Bircumshaw et al. 1952). Je stärker aber der Einfluß des einen, desto schwächer ist der des anderen ausgeprägt, sofern der Grundsatz „tertium non datur" hier zutrifft. Es gibt also Lösevorgänge, die beinahe ausschließlich reaktionskontrolliert sind und solche, die beinahe ausschließlich der Kontrolle des Massentransports unterliegen. Meist sind jedoch beide Einflüsse beteiligt (Levich 1962, § 9). Diese Einflüsse kristallisieren in der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeits- oder Massentransfer-Konstanten k_i. Sie ist ein Proportionalitätsfaktor, der die für die Auflösung relevanten spezifischen Größen mit der Geschwindigkeit der Auflösung verknüpft. Sie wird grundsätzlich gebildet aus einer „Transport"- und einer „Reaktions"-Konstanten. Die zum Teil interdependenten Einflußgrößen, die auf die intrinsische Lösungsgeschwindigkeits-Konstante k_i wirken, sind mithin diejenigen, die auf die Transportkonstante k_T und die Reaktionskonstante k_R Einfluß nehmen (Wurster et al. 1965). In k_R gehen z.B. die Aktivierungs- und die Solvatationsenergie in Form einer der Temperatur unterliegenden Energiebilanz ein. Einflüsse der Kristallstruktur (Aufbau, Fehlstellen) und gegebenenfalls der Polymorphie bilden die Entropiebilanz (Entropiezuwachs bei Lösung des Kristallverbandes). Auf k_T wirken hingegen beispielsweise die kinematische Viskosität des Fluids (Chang et al. 1991), der Diffusionskoeffizient und die effektive hydrodynamische Grenzschicht. Diese hängt ihrerseits wieder vom Diffusionskoeffizienten, der Partikelgeometrie des Solvendums, der Beschaffenheit der Partikeloberfläche (Rauhigkeiten) und den dort wirksamen Strömungsgeschwindigkeiten ab. k_T besitzt die Dimension einer Geschwindigkeit.

Beispiele

Beispiele für vorwiegend transportkontrollierte LSG stellen die Auflösung eines schwerlöslichen neutralen Solvendums unter milden Agitationsbedingungen oder das Einarbeiten inerter schwerlöslicher Gase[3] in Flüssigkeiten dar. Bei der mit einer chemischen Reaktion verbundenen Auflösung eines Feststoffes im flüssigen Reaktionspartner unter dem Einfluß heftiger Agitation (z.B. ein in verdünnter Salzsäure schnell rotierendes Zinkblech) überwiegen dagegen die „Reaktionsgrößen"

[3] z.B. beim Lösen von Edelgasen in Wasser

in ihrem Einfluß auf die LSG. Dasselbe gilt etwa bei Auflösung eines kristallinen Peptids in einer peptidasehaltigen Lösung.

Kombinativer Einfluß von Transport- und Reaktionsgrößen

Beispiele für den kombinativen Einfluß von Transport- und Reaktionsgrößen liefert die Literatur zahlreicher Fachgebiete. Die Auflösungskinetik von Gips in wäßrigen Lösungen zählt hierzu (Raines et al. 1997). In den Experimenten von Raines offenbarte sich der partielle Einfluß der Reaktionskontrolle erst als die Dissolutionexperimente unter turbulenten Konditionen (oberhalb 1000 rpm bei 25 °C) ausgeführt wurden[4]. Dann aber trat ein sprunghafter Anstieg der Lösungsgeschwindigkeits-Rate in Erscheinung. Virtsava et al. (1978) fanden bei Dissolutionexperimenten mit KCl-Einkristallen, daß die Aktivierungsenergie bei diesem transportkontrollierten Löseprozeß drastisch sank, sobald der vollturbulente Strömungszustand erreicht worden war (Re=3900). Auch dies ist ein Hinweis auf die Kopplung von hydrodynamischen und thermodynamischen Parametern bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests[5]. Liu et al. (1997) fanden für die Lösungsgeschwindigkeit von Calciumcarbonaten in Wasser im Gleichgewicht mit einer kohlendioxidhaltigen Atmosphäre, daß der Massentransfer für Grenzschichtdicken von 50 bis 10 µm gemischt-kontrolliert vonstatten geht, also durch ein komplexes Zusammenspiel von Oberflächenreaktion und Massentransport. Unterhalb von 10 µm dagegen beginnt die Oberflächenreaktion kontinuierlich zu dominieren. Ramtoola fand für zwei Modifikationen des polymorphen Indometacin (α und γ) bei Grenzschichtdicken von 25-49 µm, daß der reaktionskontrollierte Anteil

---

[4] Die Autoren liefern eine Modell-Gleichung für gemischt-kontrollierte Lösungsgeschwindigkeiten von schwerlöslichen Salzen (Raines et al. 1997). Wenn sich ein solches System im Gleichgewicht befindet, kann die Oberflächenreaktion nicht schneller vonstatten gehen als Reaktanden zur Oberfläche transportiert werden. Da bei „neutralen“ Komponenten wie Felodipin die einzigen Reaktionspartner die *ubiquitären* Wasser- bzw. Solvensmoleküle sind liegt der Schluß nahe, daß es sich dann um eine überwiegend transportkontrollierte Auflösung handelt. Dem widerspricht auch nicht, daß Felodipin schwer (wasser-)löslich ist (vgl. Bisrat et al. 1992).

[5] Vielleicht kann das Solvendum die zur Auflösung notwendige Aktivierungsenergie auch teilweise aus der Impulsenergie des strömenden Fluids beziehen?

am Massentransferwiderstand für die α-Form 10 % und für die γ-Form 47-66 % beträgt. Die beiden Modifikationen waren unterschiedlich sensitiv gegen Änderungen der Hydrodynamik, also gegen Einflüsse, die auf die Transportkonstante wirkten (Ramtoola et al. 1988).

3.2 Arten transportkontrollierten Massentransfers

Auflösung fester Stoffe

Die Auflösung eines festen Stoffes in einer Flüssigkeit vollzieht sich prinzipiell in folgenden Schritten: Lösungsmittelmoleküle gelangen durch Diffusion und Konvektion zur Solvendumoberfläche. Dort treten sie in Kontakt zu Oberflächenmolekülen des Solvendums. Es kommt zur Benetzung. Dieser folgen das Herauslösen der Solvendummoleküle aus ihrem Kristallverband und ihre Solvatation durch überschüssige Moleküle des Lösungsmittels. Anschließend werden die Solvate wiederum durch Diffusion und Konvektion vom Solvendum entfernt.

Diffusion

Die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) eines schwerlöslichen neutralen Solvendums hängt also zunächst von einem Vorgang ab, der als „reine Diffusion“ beschrieben ist.
Er basiert auf dem Fick`schen Diffusionsgesetz von 1855, nach dem der Masseflux (dm/dt) durch eine Querschnittsfläche (q) dem Konzentrationsgradienten in der fraglichen Richtung y (dc/dy) proportional ist.

$$\frac{dm}{dt} = -D \cdot q \cdot \frac{dc}{dy}$$

D ist der Diffusionskoeffizient, welcher unter anderem von der Natur des Solvendums abhängt und dieselbe Dimension wie die kinematische Viskosität besitzt (Länge^2/Zeit). Die molekulare Diffusion ist mit einem Zuwachs an Entropie verbunden. Massentransfer durch reine Diffusion kann in einem isotropen oder anisotropen System stattfinden. Im isotropen System ist die Diffusion in alle drei Raumrichtungen gleich. Das setzt voraus, daß auch Druck und Temperatur in allen drei

Raumrichtungen dieselben sind. Ferner soll der Konzentrationsgradient sich nicht selbst mit der Zeit ändern.

Konvektion

Praktisch bedeutsamer für die LSG ist zumeist der Massentransfer durch Konvektionsprozesse. Dieser überwiegt im Falle sich auflösender Arzneistoffpartikel bereits bei verhältnismäßig moderaten Reynolds-Zahlen ($Re \sim 10^{-2}$), denn die Diffusionskoeffizienten in Flüssigkeiten (Cussler 1997, § 5) bewegen sich in der Größenordnung von 10^{-5} cm^2/s und sind damit relativ klein. Es resultieren Prandtl-Zahlen > 10^3. Damit überlagert also der konvektive Massentransfer den diffusiven Beitrag (Levich 1962; Grijseels et al. 1981). Lediglich in unmittelbarer Oberflächennähe zum Solvendum ist die molekulare Diffusion von erheblichem Einfluß, da dort aufgrund der „Haftbedingung" ein großer Geschwindigkeitsgradient zur „Außenströmung" herrscht.

Natürliche Konvektion

Natürliche Konvektion tritt dann auf, wenn es in niedrig-viskosen Flüssigkeiten (z.B. Wasser) lokal zu kleinen Dichteänderungen kommt (Verlarde et al. 1980). Diese Dichteänderungen können Folge von inhomogenen Temperaturfeldern oder aber von Konzentrationsgradienten sein. Solche Konzentrationsgradienten herrschen stets auch in unmittelbarer Wandnähe eines Solvendums. Demnach kommt es in der Diffusionsgrenzschicht ebenfalls zu Massentransport, dessen Ursache in einem nicht zu vernachlässigenden Ausmaß natürliche Konvektion ist. Diese Konvektion kann so stark sein, daß sie ohne äußere Krafteinwirkung turbulent wird (Thomas et al. 1968; Garner et al. 1961). Man spricht dann von „turbulenter natürlicher Konvektion" (Grijseels et al. 1981). Auf weitere Analogien von Wärme- und Massentransfer soll hier nicht näher eingegangen werden.

Erzwungene Konvektion

Konvektion kann auch durch äußere Krafteinwirkung (Pumpen, Rührgeräte, Einstrom von Gasen etc.) erzwungen werden. Sie übertrifft den Massentransfer durch Diffusion oder natürliche Konvektion meist bei weitem.

Physikalische Ähnlichkeit zwischen konvektivem und diffusivem Massentransfer

Der Diffusionskoeffizient D und die kinematische Viskosität ν weisen dieselbe Dimension auf, nämlich (Länge^2/Zeit). Diese Analogie ist nicht zufällig. Nach dem Fick`schen Diffusionsgesetz ist der Masseflux j_M normal zur Oberfläche dem entsprechenden Dichtegradienten dQ/dy, der hier also dem Massendichte- oder Konzentrationsgradient dC/dy entspricht, proportional:

$$j_M = -D \cdot \frac{dQ}{dy} = -D \cdot \frac{dC}{dy}$$

Der Diffusionskoeffizient D repräsentiert dabei die Proportionalitätskonstante.

Ebenso ist der Impulsfluß j_I normal zur Oberfläche dem hier entsprechenden Dichtegradienten dQ/dy, also dem Impulsflußdichtegradienten $d(\rho * U_A)/dy$, proportional:

$$j_I = -\nu \cdot \frac{dQ}{dy} = -\nu \cdot \frac{d(\rho \cdot U_A)}{dy}$$

Analog repräsentiert ν bei Impulsübertragung (Impuls- oder Momenttransfer) die entsprechende Proportionalitätskonstante. j_I entspricht der Scherkraft τ. Diese Analogie verweist also auf die Tatsache, daß eine physikalische Ähnlichkeit zwischen konvektivem und diffusivem Massentransfer besteht.

3.3 Modelle zur Beschreibung der Lösungsgeschwindigkeit

Konzentrationsgradient und Lösungsgeschwindigkeit (Schükarew, Noyes und Whitney)

Bereits 1891 wurde von A. Schükarew für den Fall der Auflösung von Metallblechen in Halogensäuren ein Zusammenhang zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und der Konzentration der Lösung zum fraglichen Zeitpunkt gesehen[6]. 1897 formulierten Noyes und Whitney dann eine allgemeine Gesetzmäßigkeit, nach der die Lösungsgeschwindigkeit eines (festen) Stoffes (Solvendum) zur Zeit t dem in der Lösung herrschenden Konzentrationsgradienten proportional ist. Da in unmittelbarer Nähe zur Solvendumoberfläche die Konzentration an Gelöstem der Sättigungskonzentration dieses Stoffes Cs entspricht, gilt:

$$\frac{dC}{dt} \approx Cs - Ct$$

und durch Einführung einer Proportionalitätskonstante α:

$$\frac{dC}{dt} = \alpha \cdot (Cs - Ct)$$

Ct ist die Konzentration des Solvendums zur Zeit t in einem gedachten Raum „unendlicher" Entfernung zur Solvendumoberfläche, dem sog. „bulk".

3.3.1 Film- oder Diffusionsschicht-Modell nach Nernst und Brunner

Die physikalische Natur des a priori unbekannten Proportionalitätsfaktors α in der Beziehung von Noyes und Whitney wurde durch Erich Brunner und Walter Nernst (Brunner 1904; Nernst 1904) untersucht. Diese Forscher gingen von der Existenz eines dünnen, an der Solvendum-Oberfläche adhärierenden, Filmes aus. Diese

[6] A. Schükarew oder A. N. Shchukarev 1891; Levich 1962, dort zitiert: Shchukarev 1896, Zhur. Russ. Fiz.-Khim. Obshch, 28, 604.

Diffusionsschicht δ sollte dem Massentransfer den maßgeblichen Widerstand entgegensetzen. In geänderter Schreibweise läßt sich demzufolge formulieren:

$$\alpha = \frac{A \cdot D}{\delta \cdot V}$$

V ist das zur Verfügung stehende Lösungsmittelvolumen. A ist die zur Auflösung des Solvendums für das Lösungsmittel (Solvens) zugängliche gesamte Oberfläche. Diese ist beim Lösen fester Arzneistoffpartikel nicht konstant, sondern verändert sich im Laufe des Lösungsvorganges, da die Menge an Ungelöstem beständig abnimmt. Sie hängt zudem davon ab, ob die gesamte Partikeloberfläche auch tatsächlich vom Solvens benetzt werden kann. D kennzeichnet den spezifischen Diffusionskoeffizienten des Solvendums im Medium bei gegebener Temperatur. Nur in von Anfang bis Ende des Lösungsvorganges ausreichend verdünnten Lösungen kann dieser als konstant angesehen werden. Er ist abhängig von der Viskosität des Mediums. Brunner arbeitete schon mit vergleichsweise schwer wasserlöslichen Stoffen[7], damit die Lösungen hinreichend verdünnt bleiben (die Viskosität annähernd konstant bleibt) und in der Diffusionsgrenzschicht keine Konvektion auftritt. Ferner war dem Autor auch bewußt, daß die „Dicke der δ adhärierenden Flüssigkeit (...) von Fall zu Fall wechseln und mit zunehmender Intensität der Rührung immer kleiner werden wird“ (Nernst 1904, S. 53)[8]. Brunner fand u.a.,

- daß die Reaktions- oder Auflösungsgeschwindigkeit proportional der $(\text{Rührgeschwindigkeit})^{2/3}$ ist, und
- daß bei gegebener Versuchsanordnung, Rührgeschwindigkeit, Temperatur und Oberfläche die Dicke der Diffusionsschicht lediglich vom Diffusionskoeffizienten abhängt.

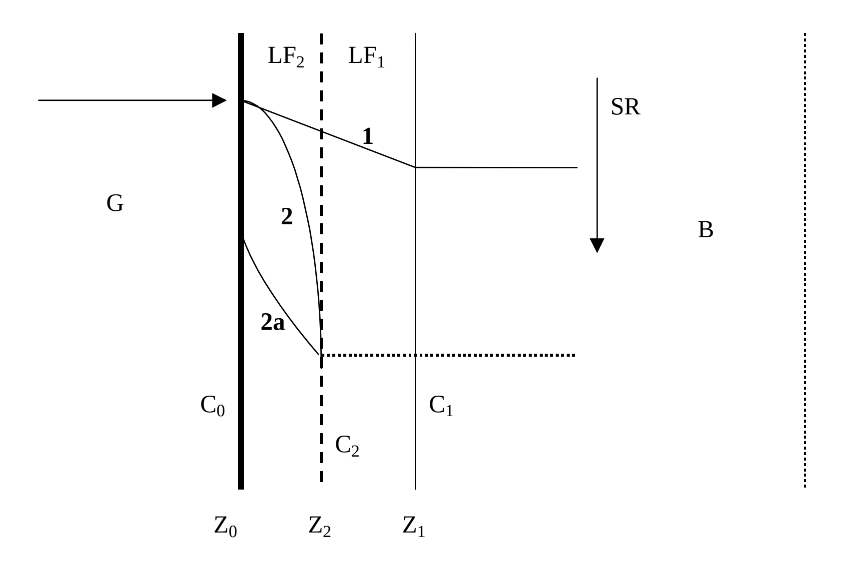
[7] z.B. Benzoesäure, Magnesiumcarbonat

[8] Entgegen der oft zu lesenden Kritik, Nernst und Brunner hätten einen „stagnant layer“ postuliert, stellte ihr Modell eine großartige und hilfreiche gedankliche Leistung dar.

Konzentrationsgradient

Der nachfolgende Abschnitt behandelt den Verlauf der Konzentrationsgradienten wie sie von der Film-Theorie und der hydrodynamisch modifizierten Film-Theorie postuliert werden.

Fig. 3.1: Modell der Diffusionsschicht und Verlauf der Konzentrationsgradienten der Film-Theorie und der hydrodynamisch modifizierten Film-Theorie



Situation **1** (Fig. 3.1) beschreibt die einfache „Film- oder Diffusionsschicht-Theorie". Diese wurde zuerst von Nernst postuliert (1904) und wurde in den Arbeiten von Brunner (1904) erstmalig systematisch einer experimentellen Überprüfung unterzogen. An der Phasengrenzfläche[9] zwischen Solvendum (G) und Solvens (B) bilde sich eine Diffusionsgrenzschicht LF = (LF_1 + LF_2) aus. Diese repräsentiere den maßgeblichen Widerstand für den Massentransfer und damit für die Lösungsgeschwindigkeit. In dieser Schicht herrscht dann ein linearer Konzentrationsgradient $C_0 - C_1$ über die Distanz $Z_0 - Z_1$. Bei Z_1 entspricht die Konzentration an Gelöstem derjenigen im

[9] hier fett gezeichnet

„bulk” (B), also vereinfacht der „Konzentration der Lösung”. Der Übergang von Z_1 nach B ist in Wahrheit ein kontinuierlicher[10]. Situation **1** ist nur gültig, wenn im System keinerlei Konvektion auftritt, also bei strömungsfreien, „unendlich verdünnten” Flüssigkeiten. Dies ist jedoch keine sehr wirklichkeitsnahe Annahme. Bei realen Löseprozessen wird ein System aus Solvens und Solvendum durch Konvektion unterschiedlicher Provenienz beeinflußt. Natürliche Konvektion aufgrund von Konzentrationsgradienten in der Lösung (B) oder aber in der Film- oder Diffusionsschicht LF normal zur Phasengrenzfläche werden durch Situation **1** nicht berücksichtigt. Auch die Einflüsse möglicher thermischer Konvektion, vor allem aber die Veränderung der Diffusionsschicht LF durch erzwungene Konvektion („aufgeprägte Strömung”), etwa durch Rührvorgänge, bleiben gänzlich außer Acht.

Modifizierte Film-Theorie nach Levich

Diese Fakten finden durch die modifizierte Film-Theorie (hydrodynamische Grenzschichttheorie) Berücksichtigung (Levich 1944, 1962). Diese adaptiert die Theorie der Reibungsgrenzschicht, die Ludwig Prandtl 1904 entwickelte, und wendet sie auf Probleme der Physikochemie an (vgl. etwa Prandtl et al. 1990; Cussler 1997, § 13; Tritton 1995). Sie ist hier durch Situation **2** und **2a** skizziert. Ist die Phasengrenzfläche einer tangential angreifenden Außenströmung U_A ausgesetzt[11], so führt diese zu einer Reduktion der reinen Diffusionsgrenzschicht, also des durch reine Diffusion dem Solvendumpartikel anhaftenden Films LF zu LF_2. Dessen Dicke (Z_0 – Z_2) ist von den Strömungsverhältnissen abhängig, denen das Solvendum ausgesetzt ist. Der Konzentrationsgradient C_0 – C_2 verläuft nun nicht mehr linear. Unter Konvektionseinfluß[12] sind nun zwei unterschiedliche Konzentrationsgradienten denkbar. Situation **2a** ist gegeben, wenn ein schwerlösliches Solvendum einer aufgeprägten Strömung ausgesetzt ist. Situation **2** ist wahrscheinlich, wenn es sich um ein leicht lösliches Solvendum handelt. Die hier zusätzlich auftretende „natürliche”

[10] Das hydrodynamische Strömungs-Profil einer hydrodynamischen Grenzschicht muß unterschieden werden vom Konzentrations-Profil (Konzentrationsgradient) innerhalb einer solchen Schicht.

[11] die Strömungsrichtung ist in der Skizze mit SR bezeichnet

[12] Konvektion ist tangential und normal zur Phasengrenzfläche möglich (vgl. Levich 1962, § 10 ff.).

Konvektion deformiert die Grenzschicht in der dargestellten Weise (Garner et al. 1961). Ein solches Verhalten ist aus dem gleichen Grund auch für konzentrierte Lösungen zu erwarten (Cussler 1997, § 13). Die Darlegungen gelten für Grenzflächen von Feststoffen und Flüssigkeiten (Felodipin), aber ebenso an Grenzflächen von Gasen und Flüssigkeiten (Luftsauerstoff).

Modell-Gleichung zur Lösungsgeschwindigkeit

Im folgenden soll die zur Ermittlung der Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten verwendete Gleichung nach dem Modell der Diffusionsgrenzschicht abgeleitet werden. Die Annahme eines Film-Modells mit effektiver Diffusionsgrenzschicht sei postuliert, wobei für ($\alpha = k$) geschrieben werde. Dann sei C_0 die zur Zeit $t = 0$ im „bulk" herrschende Konzentration eines zur Auflösung gelangenden Arzneistoffes (AS).

$$\frac{dC}{dt} = k \cdot (Cs - Ct)$$

Zur Berechnung der zur Zeit t gelösten Menge des Arzneistoffs, also dessen Konzentration Ct, kann obige Gleichung nach Variablentrennung in integraler Form dargestellt werden:

$$\int_{C_0}^{Ct} \frac{1}{(Cs - Ct)} \cdot dC = \int_0^t k \cdot dt$$

Da die von Noyes und Whitney formulierte Beziehung über alle Konzentrationsbereiche und zu allen Zeitpunkten Gültigkeit beansprucht[13], kann die Integration über einen beliebigen Teilbereich ausgeführt werden. C_0 ist die zum Startzeitpunkt ($t = 0$) bereits vorliegende Konzentration des Arzneistoffs, und man erhält durch unbestimmte Integration:

[13] vgl. hierzu auch Hixon et al. 1941

$$\ln(Cs - C_0) - \ln(Cs - Ct) = k \cdot t$$

Wird der Wert des natürlichen Logarithmus der zur Zeit t vorliegenden Konzentration Ct gegen die Zeit aufgetragen, so erhält man als Graphen eine Gerade mit der Steigung des Wertes für k, also des Proportionalitätsfaktors der Lösungsgeschwindigkeit[14]. Durch arithmetische Umformung erhält man:

$$Ct = (C_0 - Cs) \cdot e^{-kt} + Cs$$

oder:

$$Ct = C_0 \cdot e^{-kt} + Cs \cdot (1 - e^{-kt})$$

Ist zu Beginn des Lösevorgangs eines Arzneistoffes in einer Flüssigkeit die Startkonzentration des Gelösten $C_0 = 0$, so reduziert sich die Gleichung auf den bekannten Term:

$$Ct = Cs \cdot (1 - e^{-kt})$$

Die vorangegangenen Darlegungen gelten nicht nur für die Auflösung von festen Stoffen in Flüssigkeiten, sondern können im Wege des Analogieschlußes auch auf Lösevorgänge anderer Aggregatszustände wie der Lösung von Gasen in Flüssigkeiten bei bekannten Phasengrenzflächen (Levich 1962, §§ 90-92, 136; Cussler 1997, §§ 8,10 und 13), übertragen werden.

[14] Zu dieser Darstellungsweise vgl. Hixon et al. 1931.

Exkurs: Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten

Modellintrinsische Lösungsgeschwindigkeits-Konstante

Wird der Wert des natürlichen Logarithmus der zur Zeit t vorliegenden Konzentration Ct gegen die Zeit aufgetragen, so erhält man als Graphen eine Gerade mit der Steigung des Wertes für k, also des Proportionalitätsfaktors der Lösungsgeschwindigkeit. Die Interpretation dieser Proportionalitäts- oder Massentransferkonstanten k ist modellabhängig. Für das „Film-Modell" nach Nernst, Brunner, Noyes und Whitney und für dessen hydrodynamische Modifikation nach Prandtl und Levich kann formuliert werden:

$$\frac{V}{A} \cdot \frac{dC}{dt} = k_i \cdot (Cs - Ct)$$

Der Massentransfer wird hier als ausschließlich transportkontrolliert angesehen. C_s ist die Sättigungskonzentration des Solvendums, A seine gesamte zugängliche Oberfläche und V das totale Lösungsmittelvolumen. Der Faktor k_i wird als „(modell-)intrinsische Lösungsgeschwindigkeits-Konstante" angesprochen. Für das „Film-Modell" gilt also:

$$k_i = \frac{D}{\delta}$$

oder bei Annahme eines hydrodynamischen Diffusionsgrenzschichtmodells:

$$k_i = \frac{D}{\delta_{HL}}$$

Apparente Lösungsgeschwindigkeits-Konstante

Die „intrinsische Lösungsgeschwindigkeits-Konstante" eines Reinstoffes[15] (k_i) ist im pharmazeutischen Bereich zu unterscheiden von der „apparenten

[15] z.B. eines Arzneistoff-Pulvers

Lösungsgeschwindigkeits-Konstante“ (k_{app}), die je nach dem zugrundegelegten Modell weitere Größen enthält[16]. Für sie steht in der vorliegenden Arbeit einfach „k“. Bei galenischen Arzneistoff- *Formulierungen* (Tabletten, Kapseln, Pellets) tritt ferner eine „formulierungsapparente Lösungsgeschwindigkeits-Konstante” (k_{Fapp}) in Erscheinung. Sie beinhaltet Zerfalls- und Freisetzungsschritte des reinen Arzneistoffs aus der Arzneiform und die Separation von den Hilfsstoffen. In sie fließen beispielsweise Größen ein wie die Preßkräfte bei der Tablettierung oder die Art der Hilfsstoffkomposition. Weil (k_{Fapp}) mathematisch praktisch nicht beherrschbar ist, sollten für hydrodynamische Studien der vorliegenden Art keine der bezeichneten galenischen Formulierungen herangezogen werden.

3.3.2 „Double-barrier“-Modell

Das sog. „double-barrier“-Modell besagt, daß die totale intrinsische Lösungsgeschwindigkeits-Konstante k_i, die in einem gegebenen Lösungsgeschwindigkeitssystem eine charakteristische Größe für den Massentransfer darstellt, gebildet wird aus der Massentransferkonstanten für einen rein transportkontrollierten Massentransfer k_T und derjenigen, für einen ausschließlich oberflächenreaktionskontrollierten Massentransfer k_R (Bircumshaw et al. 1952, Cussler 1997 §§ 15.3 und 16.1.3., Ramtoola et al. 1988, Wurster et al. 1965, Higuchi 1967). Für das Postulat einer ausschließlich transportkontrollierten Lösungsgeschwindigkeit kann formuliert werden: $k_i=k_T$, bei rein reaktionskontrollierter Lösungsgeschwindigkeit dagegen ist $k_i=k_R$. Die Kombination beider führt zum „double-barrier“-Modell mit einer Hybridkonstanten für k_i (Carstensen 1973, § 2; Summers et al. 1973). Demnach gilt:

$$\frac{1}{k_i} = \frac{1}{k_T} + \frac{1}{k_R}$$

oder

[16] z.B. die spezifische Oberfläche A des Solvendums

$$k_i = \frac{k_T \cdot k_R}{k_T + k_R}$$

und für die Lösungsgeschwindigkeit

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot (Cs - Ct)}{\delta_{HL} \cdot \left[1 + \frac{D}{\delta_{HL} \cdot k_R}\right]} \cdot \frac{A}{V}$$

Vorstehende Beziehung setzt voraus, daß

- k_R wirklich all jene Limitationen des Massentransfers beinhaltet, die nicht durch konvektiven oder diffusiven Transport von Masse bedingt sind
- die Einflußgrößen reaktionskontrollierten Massentransfers sich insgesamt als Reaktion erster Ordnung ausdrücken lassen
- k_T und k_R additiv wirken.

Da diese Voraussetzungen nicht in jedem Fall a priori erfüllt sind, sollten für hydrodynamische Untersuchungen Modellsubstanzen gewählt werden, deren Auflösungskinetik weitgehend durch k_T beschrieben werden kann. Ein solches Vorgehen vereinfacht die Interpretation der Massentransferdaten, da dann das „double-barrier”-Modell in ein (hydrodynamisch modifiziertes) Transportmodell kollabiert.

3.3.3 „Surface-renewal theory“

Dankwerts probabilistische „surface-renewal theory“ (Dankwert 1951) basiert auf der „penetration theory“ von Higbie (1935). Dankwerts Modell, das zunächst für Betrachtungen zum Massentransfer an gasförmig-flüssigen Phasengrenzflächen entwickelt wurde, lehnt die Existenz eines geometrisch bestimmbaren „Films“ in der Phasengrenzfläche zwischen Solvens und Solvendum ab. Stattdessen postuliert es, daß der Massentransfer durch raschen Austausch von Fluidelementen in der Phasengrenzfläche zustande kommt. Diese Fluidelemente haben in der Phasengrenzfläche eine mittlere Verweilzeit ψ. Statistisch gesehen kommt jedem Fluidelement die gleiche Wahrscheinlichkeit zu, sich in der Phasengrenzfläche

aufzuhalten. In einer Flüssigkeit werden so wiederum zwei Regionen unterschieden: Ein vollständig gemischter „bulk“ und eine sich beständig durch Strömung erneuernde Phasengrenzfläche. Die intrinsische Massentransferkonstante k_i ist dann gegeben durch:

$$k_i = \sqrt{\frac{D}{\psi}}$$

und die Lösungsgeschwindigkeit durch:

$$\frac{dC}{dt} = \sqrt{\frac{D}{\psi}} \cdot \frac{A}{V} \cdot (Cs - Ct)$$

Eine Steigerung des Diffusionskoeffizienten erhöht den Massentransfer im Gegensatz zum Film-Modell lediglich um $D^{0.5}$. Diese Theorie scheint vor allem für die Beschreibung von voll-turbulentem Massentransfer geeignet zu sein (Leeson et al. 1974; Cussler 1997, § 13.2).

Modellimplizite Voraussetzungen für transportkontrollierten Massentransfer

Die beschriebenen Modelle finden nur Anwendung in reiner Form, wenn, außer dem bereits Festgestellten, noch folgende Voraussetzungen gegeben sind:

1. Im „bulk” ist das gelöste Material vollständig homogen gemischt.
2. In äquidistanten Räumen von der Solvendumoberfläche herrschen gleiche Konzentrationsverhältnisse (Konzentrationsisotropie). Diese Bedingung gilt streng genommen nur für die Auflösung sphärischer Körper mit glatten Oberflächen, da der Massentransfer pro Oberflächeneinheit an Ecken, Kanten und Rauhigkeiten vergrößert ist (Levich 1962).
3. Die Temperatur im betrachteten Auflösungssystem soll an jedem Ort dieselbe sein (Temperaturisotropie).

3.4 Faktoren mit Einfluß auf die intrinsische Lösungsgeschwindigkeit

In zahlreichen Veröffentlichungen finden sich Angaben zu den Faktoren, die die apparente Lösungsgeschwindigkeit auf physikochemischer und apparativer Seite beeinflussen (z.B. Abdou 1989, Leeson et al. 1974, Hixon et al. 1931 I, 1931 III, Banakar 1991, Siewert 1997). Die Einflüsse all dieser Faktoren leiten sich unmittelbar oder mittelbar aus der fundamentalen Beziehung von Noyes, Whitney, Nernst und Brunner (NWNB) ab. Im folgenden sollen mit Ausnahme der Sättigungslöslichkeit[17] nur solche Faktoren kurz diskutiert werden, die auf die intrinsische Lösungsgeschwindigkeit (LSG) eines reinen partikulären Arzneistoffes Einfluß nehmen können[18]. Die intrinsische Lösungsgeschwindigkeit wird von verschiedenen physikalisch-chemischen Größen beeinflußt, so beispielsweise vom Diffusionskoeffizienten des Solvendums, der kinematischen Viskosität, der Temperatur und der relativen Strömungsgeschwindigkeit im Medium.

3.4.1 Diffusionskoeffizient (D)

Der Diffusionskoeffizient D ist eine Stoffeigenschaft. Er wirkt auf die intrinsische LSG-Konstante eines Arzneistoffes nach folgender Beziehung:

$$k_i = \frac{D}{\delta_{HL}}$$

Er beeinflußt aber auch die sich an der Partikeloberfläche eines spezifischen Arzneistoff-Teilchens ausbildende Reibungsgrenzschicht δ_{HL}. Die absolute Größe der Reibungsgrenzschicht ist daher eine Funktion des Diffusionskoeffizienten D (Levich 1962). Der Diffusionskoeffizient D korreliert mit dem Durchmesser d eines diffundierenden Partikels und ist gegeben durch die Stokes-Einstein-Beziehung:

---

[17] Aufgrund der involvierten Stoffspezifität soll auch die Sättigungslöslichkeit hier Beachtung finden.

[18] Gemische bleiben ebenso außer Acht, wie Formulierungen. Dort treten weitere Faktoren in Erscheinung, die die apparente LSG tangieren.

$$D = \frac{\kappa_B \cdot T}{3 \cdot d \cdot \eta \cdot \pi}$$

T ist die Temperatur in (K) und κ_B die Boltzmann-Konstante ($1.381*10^{-23}$ J/K).

Aus dieser Gleichung geht hervor, daß D seinerseits von der dynamischen Viskosität η abhängt. Die Stokes-Einstein-Beziehung geht von der Annahme idealer Sphären aus. Nach ihr berechnete Diffusionskoeffizienten weisen daher eine Ungenauigkeit von bis zu 20 % auf (Cussler 1997, § 5.6).

Diffusionskoeffizienten in nativen Fluiden

In nativen gastrointestinalen Fluiden können Diffusionskoeffizienten von Arzneistoffen im Vergleich zu einer wäßrigen Umgebung drastisch reduziert sein. So fanden Larhed et al. (1997) einen um 58 % kleineren Diffusionskoeffizienten von Testosteron in intestinalem Mucus von Schweinen, da die Diffusionskoeffizienten gemäß der Stokes-Einstein-Korrelation invers proportional der Viskosität sind. Durch eine Herabsetzung des effektiven Diffusionskoeffizienten, etwa durch Ausbildung größerer Mischmicell-Aggregate, kann die Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes trotz einer gegenläufigen Erhöhung seiner Löslichkeit signifikant reduziert werden (De Smidt et al. 1994).

3.4.2 Kinematische Viskosität (ν)

Eine Erhöhung der kinematischen Viskosität reduziert die effektiven Diffusionskoeffizienten der Solvendummoleküle. Die Wirkung dieses Einflusses auf die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) ist aber meist marginal. Signifikanter wirkt sich die Viskositätsänderung auf die Strömungscharakteristik aus. Chang et al. (1991) beobachteten mit einer bestimmten Art der Viskositätserhöhung, herbeigeführt durch Makromoleküle (Guar), eine Alteration der Strömungscharakteristik des Mediums bei Lösungsgeschwindigkeits-Studien an Benzoesäure. Ein solcher Effekt konnte jedoch nicht beobachtet werden, wenn dieselbe Viskosität im Medium mit Propylenglykol eingestellt wurde.

3.4.3 Sättigungslöslichkeit (C_s)

Der Einfluß der Sättigungslöslichkeit (C_s) auf die Geschwindigkeit der Auflösung war immer wieder Gegenstand von Untersuchungen. Die Sättigungslöslichkeit (C_s) zählt eigentlich, gemeinsam mit dem Auflösungs-Volumen und der spezifischen Oberfläche, zu den die apparente LSG beeinflussenden Parametern. Sie hängt aber auch von der Stoffeigenschaft des spezifischen Solvendums ab und ist insofern „intrinsisch" zu nennen. Unter „sink-conditions", also wenn $C_t << C_s$, konnte der lineare Zusammenhang von LSG-Rate und Löslichkeit an zahlreichen verschiedenartigen Verbindungen demonstriert werden (z.B. Hamlin et al. 1965). Je größer die Sättigungslöslichkeit (C_s) ist, desto schneller verläuft die Auflösung eines Arzneistoffes, denn die LSG ist vom aktuellen Konzentrationsgradienten (C_s-C_t) abhängig. Wie sich im Gang der Untersuchungen zeigen wird, variiert die Sättigungslöslichkeit (C_s) im Gastrointestinaltrakt. In diesem „natürlichen Auflösungs-System" stellt sie, anders als in der Beziehung von NWNB, keine Konstante dar.

3.4.4 Temperatur (T)

Die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) hängt selbst bei weitgehend diffusionskontrollierter Auflösung noch von der Medien-Temperatur ab. Sie steigt meist mit einem Anstieg der Temperatur. Werden die unter verschiedenen Temperaturen ermittelten apparenten LSG-Konstanten logarithmisch gegen den reziproken Wert der Temperatur aufgetragen, so resultiert in diesem Arrhenius-Plot meist eine Gerade, deren Steigung die „apparente" Aktivierungsenergie der involvierten Reaktion wiedergibt (Niebergall und Goyan 1963, Abdou 1989). Die Temperatur wirkt auch auf den effektiven Diffusionskoeffizienten der Solvendum-Moleküle und über ihren Einfluß auf die Dichte indirekt auch auf die kinematische Viskosität des Mediums (Carstensen et al. 1975, Leeson et al. 1974). Der Einfluß der Temperatur bei Durchführung eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests ist also komplexer Natur. Einerseits wird die Löslichkeit des Solvendums verändert, andererseits wird der Beitrag zur Aktivierungsenergie (Solvatations- und Gitterenergie) variiert. Schließlich wird der Diffusionskoeffizient der gelösten Substanz beeinträchtigt. Indirekt wird die Dichte des Mediums und damit die

kinematische Viskosität einer Veränderung unterzogen. Infolgedessen variieren der Diffusionskoeffizient und die absolute Größe der hydrodynamischen Diffusionsgrenzschicht. Die Temperatur sollte in Lösungsgeschwindigkeits-Tests deshalb einer strengen Kontrolle unterliegen. Zur vorliegenden Untersuchung der Hydrodynamik wurde die Temperatur daher konstant gehalten.

3.4.5 Strömungsgeschwindigkeit im Medium (U_A)

Zur Frage der Bedeutung der Hydrodynamik, der in LSG-Systemen in Erscheinung tretenden Flußmustern und der Strömungsgeschwindigkeiten in den Medien, die Arzneistoffe im Gastrointestinaltrakt oder in kompendialen Auflösungs-Apparaturen umgeben können, wird im Rahmen dieser Arbeit in den folgenden Kapiteln ausführlich Stellung genommen.

4 Grundlagen der Hydrodynamik

Für die Geschwindigkeit der Auflösung eines (Arznei-)Stoffes in einem Fluid sind u.a. die Strömungsformen, die Flußmuster und die Strömungsgeschwindigkeiten des ihn umgebenden Fluids von ausschlaggebender Bedeutung. Die Diskussion dieser Größen ist Gegenstand der Strömungsmechanik. Strömungsmechanik ist die Lehre von der Mechanik strömender Fluide. Die Hydrodynamik untersucht als Teilgebiet der Strömungsmechanik die Zustandsgrößen, Eigenschaften und Strömungsformen flüssiger Fluide.

4.1 Zustandsgrößen und Eigenschaften flüssiger Fluide in Strömungen

Charakteristische Zustandsgrößen einer Strömung sind Dichte (ρ), Druck, Temperatur und Geschwindigkeit. Sind diese von der Zeit unabhängig spricht man von einer stationären Strömung, sonst von einer instationären. In Strömungen haftet das Fluid an der sie begrenzenden Wand. Man spricht von der „Haftbedingung“. Diese Haftung hängt mit der Eigenschaft der „Viskosität“ zusammen.

4.1.1 Viskosität

Es gilt das Reibungsgesetz:

$$\tau = \eta \cdot \frac{dv}{dy}$$

wobei der Differentialterm den Geschwindigkeitsgradienten normal zur Fließrichtung, τ die Schubspannung und η die „dynamische Viskosität“ repräsentieren. Für die dynamische Viskosität von Flüssigkeiten gilt, daß sie vom Druck praktisch unabhängig ist und mit steigender Temperatur abnimmt[19]. Die „*kinematische Viskosität*“ (ν) ist definiert durch:

[19] Gegensätzliches gilt von gasförmigen Fluiden.

$$\nu = \frac{\eta}{\rho}$$

Ein Fluid mit linearem Reibungsgesetz heißt „Newton`sches Fluid“. Die Reibung ist eine Stoffeigenschaft des Fluids. Ein Fluid wird als „ideal“ bezeichnet, wenn seine Viskosität vernachlässigbar ist. Ein Fluid wird als „inkompressibel“ bezeichnet, wenn das Temperaturfeld keinen Einfluß auf das Druck- und das Geschwindigkeitsfeld hat und alle übrigen Stoffwerte wie Dichte und Viskosität konstant sind. Für flüssige Fluide trifft dies meist zu.

4.1.2 Impulstransfer

Die Viskosität ist ein Maß für die Fähigkeit des Fluids, Schubkräfte zu übertragen. Diese Schubkräfte resultieren in Impulstransport quer zur Strömungsrichtung. Durch die unregelmäßige Molekülbewegung im Fluid kommt es zwischen benachbarten Schichten mit unterschiedlicher Strömungsgeschwindigkeit zu einem Austausch von Molekülen mit unterschiedlichem Impuls. Das Ergebnis ist ein zeitlicher Impulsfluß von Gebieten höherer Strömungsgeschwindigkeit in solche mit niedrigerer Geschwindigkeit. Nach dem Impulssatz[20] entspricht dieser Impulsfluß einer Schubkraft. Die Fähigkeit, Impuls zu übertragen, kennzeichnet die Viskosität als „Transporteigenschaft“.

4.1.3 Kontinuitätsbedingung

In einer Strömung kann ein „Kontrollraum“ betrachtet werden, der von einer raumfesten Kontrollfläche K eingeschlossen ist. Bei dem Kontrollraum handelt es sich um ein offenes System, d.h. die Kontrollfläche K wird durchströmt. Dann gilt der Massenerhaltungssatz, auch „Kontinuitätsbedingung“ genannt: „Die Masse im Kontrollraum K bleibt bei stationären Strömungen konstant“. Dies bedeutet, daß aus dem Kontrollraum abfließende Masse in gleichem Maße wieder durch einfließende ersetzt werden muß. Wäre dem nicht so, müßte der „Stromfaden“ abreißen. Diese

[20] Impuls als vektorielles Produkt aus Masse und Geschwindigkeit.

scheinbar triviale Forderung erklärt u.a. das Strömungsprofil in dem geschlossenen System eines Lösungsgeschwindigkeits-Gefäßes[21].

4.1.4 Energietransfer

Für Energieänderungen in einer Strömung kommen grundsätzlich folgende Arten von Energieflüssen (Leistungen) in Betracht (Gersten 1991):

1. Die Leistung einer Flächenverschiebung gegen den Druck des Fluids. Diese Leistung wird benötigt, um die Kontrollfläche gegen den Druck des Fluids zu verschieben. Hierunter fällt die Leistung, die zur Tangentialverschiebung der Flüssigkeitsschichten einer Strömung aufgewendet werden muß.
2. Die Leistung eines Kraftfeldes, das im Kontrollraum wirkt (z. B. ein Schwerefeld).
3. Die mechanische Leistung, die dem Kontrollraum mit Hilfe von Arbeitsmaschinen (z.B. Pumpen) zugeführt oder entzogen wird. Hierunter fällt beispielsweise auch die Energie, die beim Dissolutiontest durch die Rührwerkzeuge (Paddle, Basket) in das Medium eingetragen wird.
4. Wärmeleistung, die durch Leitung oder Strahlung dem Kontrollraum zugeführt oder entzogen wird.

Bei inkompressiblen Strömungen mit konstanter Viskosität ändert sich die kinetische Energie unabhängig von der Änderung der inneren Energie. „Das Geschwindigkeitsfeld ist vom Temperaturfeld unabhängig“ (Gersten 1991). Eine inkompressible Strömung kann daher in ihrem *Strömungsverlauf* (Strömungsform) durch Wärmezufuhr nicht beeinflußt werden. Es ändert sich durch Wärmezufuhr lediglich die innere Energie des Fluids. Wird die betrachtete Strömung jedoch einem inhomogenen Temperaturfeld ausgesetzt, kommt es infolge des Temperaturgradienten zur (natürlichen) Konvektion. Im Gegensatz dazu meint hier „Wärmezufuhr“ eine „gleichmäßige“ Wärmeübertragung ins Strömungsfeld.

[21] engl. „dissolution vessel“, hierauf wird a.a.O. eingegangen.

4.1.5 Dissipation

Die (innere) Reibung oder Verlustleistung im Inneren eines Kontrollraums wird auch „*Dissipation*“ genannt. Auch sie hängt von der Viskosität des Fluids ab.

4.2 Strömungsformen

Zwei Zustände einer Strömung werden grundsätzlich unterschieden: Die laminare und die turbulente Strömungsform.

4.2.1 Laminare und turbulente Strömung

Im Falle einer laminaren Strömung handelt es sich um eine Schichtenströmung, bei der Flüssigkeitsschichten unterschiedlicher Geschwindigkeit nebeneinander strömen, ohne daß es zum starken Austausch von Fluidteilchen quer zur Strömungsrichtung kommt. Überschreitet die Geschwindigkeit in der Strömung einen bestimmten kritischen Wert, dann ändert sich das Strömungsbild drastisch. Nach Reynolds führt ein in die Strömung eingebrachter Farbfaden starke unregelmäßige Querbewegungen aus („Oszillationen“), die sehr schnell zu einem vollständigen Zerflattern des Farbfadens führen. In diesem Fall spricht man von turbulenter Strömung. Offensichtlich ist die turbulente Strömung durch eine unregelmäßige und zufallsbedingte Schwankungsbewegung charakterisiert, die der geordneten Grundströmung überlagert ist und die für intensive Vermischung quer zur Strömungsrichtung sorgt.

Fig. 4.1: Laminarer (A) und turbulenter (B) Stromfaden

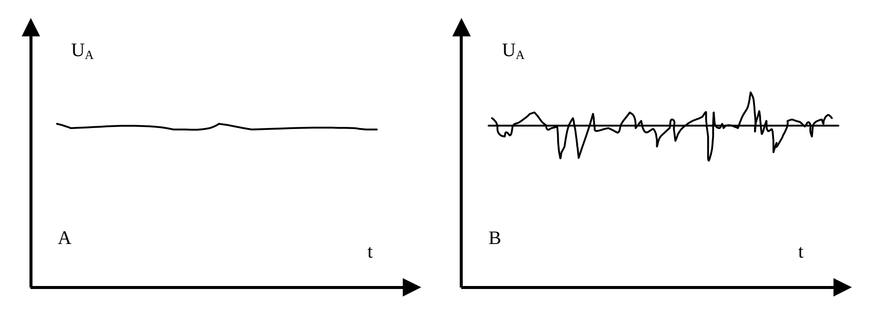


Abbildung A (Fig. 4.1) zeigt den Verlauf eines laminaren Stromfadens, Abbildung B den eines turbulenten. t ist die Zeitachse. U_A ist hier der Betrag der Geschwindigkeitskomponente in Strömungsrichtung, den ein trägheitslos arbeitendes Meßinstrument in der Strömung registrieren würde[22]. Die Entstehung der Turbulenz beruht auf einer Instabilität der Strömung. An jeder Stelle einer Strömung herrscht Gleichgewicht zwischen Trägheitskraft, Druckkraft, Reibungskraft und Schwerkraft. Schwache Störungen der Strömung werden im laminaren Fall von der Reibungskraft gedämpft. Bei Erhöhung der Geschwindigkeit nimmt die Reibungskraft nicht in dem Maße zu, wie dies die übrigen Kräfte tun, so daß sie schließlich zu klein ist, um die Störungen zu dämpfen. Die Störung wird angefacht und führt schließlich zur turbulenten Strömungsform.

4.2.2 Reynolds-Zahl

Wann eine laminare Strömung in eine turbulente übergeht hängt vom Zustand des Gesamtsystems der Strömung ab. Dieser kann durch eine dimensionslose Kennzahl, die „Reynolds-Zahl“ beschrieben werden:

$$Re = \frac{\rho \cdot U_A \cdot L}{\eta} = \frac{U_A \cdot L}{\nu}$$

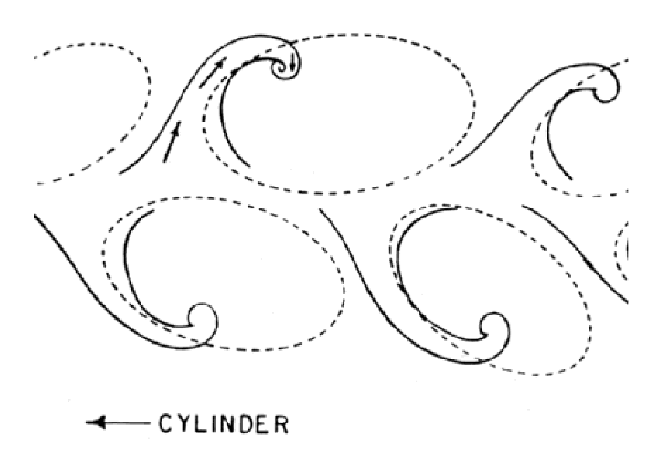
U_A ist die das System charakterisierende Fluidgeschwindigkeit, etwa die Anströmungsgeschwindigkeit an die solide Oberfläche eines Solvendums, und L eine systemcharakteristische Distanz, also etwa die sogenannte „bezogene Lauflänge“ auf der Oberfläche eines der Strömung ausgesetzten Objekts. Wird eine für das System kritische Reynolds-Zahl Re_{krit} überschritten, so geht eine laminare in eine turbulente Strömung über. Die Geschwindigkeitsprofile turbulenter Strömungen sind dabei „völliger“ als diejenigen vergleichbarer laminarer Strömungen. Strömungen, deren dimensionslose Kennzahlen trotz unterschiedlicher geometrischer und physikalischer Größen gleiche Zahlenwerte haben, heißen „mechanisch ähnlich“.

[22] modifiziert nach Gersten 1991

4.2.3 „Eddies“

„Eddies“ sind Wirbel im Strömungsfeld, dem ein Objekt ausgesetzt ist. Sie können auch durch das Objekt selbst hervorgerufen werden (Fig. 4.2). Als turbulente Verwirbelungen entstehen sie spontan als Folge einer Instabilität in der Strömung, die im betreffenden Strömungsgebiet nicht mehr durch Reibungskräfte gedämpft werden kann. Man unterscheidet außerdem solche Wirbel, die dem Objekt anhaften und solche, die im „Kielwasser“ eine Wirbelstraße bilden. Im Falle eines löslichen Objektes können sie zu gesteigertem Massentransfer und daher zu einer Erhöhung der LSG führen.

Fig. 4.2: „Eddies“ (large scale type) im Kielwasser eines umströmten Objekts[23]



Eddies überlagern die „Außenströmung“ (bulk flow) und tragen in turbulenter Strömung den Hauptanteil an kinetischer Energie in sich. Es sind Wirbel, deren mittlere Geschwindigkeit sich über eine bestimmte, mittlere Distanz ändert (Sherwood et al. 1939). Diese heißt „scale of motion“ (SOM). Die stärksten Eddies generieren die längste SOM (Levich 1962, § 4). Neben diesen „large scale eddies“ (Makro-Eddies) gibt es in turbulenter Strömung eine weitaus größere Anzahl von „small scale eddies“

[23] Entnommen aus: Tritton 1995, § 21.4

(Mikro-Eddies) geringerer mittlerer Geschwindigkeit. Sie sind aber hauptsächlich verantwortlich für die Energiedissipation, also den Verlust kinetischer Energie durch innere Reibung in Wärme. Da sie ihrerseits ihre Energie aus den „large scale eddies“ in Form kinetischer Energie erhalten, fungieren sie als „Brücke“ für die Umsetzung, also den Verlust, kinetischer Energie der Makro-Eddies in Wärme. Dieser Vorgang wird mit dem Ausdruck „Energiekaskade“ beschrieben.

4.3 Konzept der Reibungsgrenzschicht

An umströmten Körpern[24] bilden sich sog. „(hydrodynamische) Reibungsgrenzschichten“. Das Konzept der Reibungsgrenzschicht geht auf den Göttinger Physiker Ludwig Prandtl (1904) zurück (vgl. Schlichting und Gersten 1997, Kap. 2). Es besagt, daß Strömungen bei hohen Reynolds-Zahlen in zwei, wenn auch ungleich große, Gebiete aufgeteilt werden können. Im überwiegenden Teil des Strömungsgebietes kann dabei die Viskosität vernachlässigt werden. Man spricht von der „reibungslosen Außenströmung“. Das zweite Gebiet ist die sehr dünne Grenzschicht[25] an der Wand. Bei dieser muß die Viskosität berücksichtigt werden, denn die Strömungsgeschwindigkeit direkt an der Wand eines der Strömung ausgesetzten Objekts wird aufgrund der Haftbedingung gegen den Wert Null tendieren. Damit sind starke Änderungen der Geschwindigkeit, also große Geschwindigkeitsgradienten, in Wandnähe zu erwarten. Weil Schubkräfte oder Reibungskräfte in der Strömung nach dem Newton`schen Reibungsgesetz proportional zu den Geschwindigkeitsgradienten sind, treten in Wandnähe auch besonders große Reibungseffekte auf. Mit wachsendem Abstand von der angeströmten „Vorderkante“ des Objekts nimmt die durch Reibung abgebremste Schicht stetig zu, da immer mehr Fluidteilchen von der Abbremsung erfaßt werden. Das gesamte Strömungsfeld der Strömungen mit hohen Reynolds-Zahlen besteht also aus zwei Bereichen: einer „äußeren Strömung“ („bulk“-Strömung), die weitgehend reibungslos ist, und einer „inneren Strömung“, der wandnahen Grenzschichtströmung die die Haftbedingung

[24] also auch an, sich in einem bewegten Medium auflösenden, Arzneistoff-Partikeln.

[25] Solche „Grenzschichten“ wurden auch sichtbar gemacht durch entsprechende „Schlieren-Experimente“ (vgl. Antweiler 1938; Möller 1938) oder an sich auflösenden Sphären (Garner et al. 1961).

erfüllt. Der Bereich, der zur Grenzschicht (GS) gezählt wird, hängt von einer definitorischen Entscheidung a priori ab. Schlichting und Gersten (1997) und Tritton (1995) fassen darunter die Distanz von der Objektoberfläche bis zu dem lotrechten Raumpunkt, an dem die Grenzschichtströmung 99 % der Strömungsgeschwindigkeit der Außenströmung (im „bulk“) erreicht ($=\delta_{99}$). Levich (1962) sieht den Umfang einer voll ausgebildeten hydrodynamischen Grenzschicht limitiert auf den Raumpunkt, an dem die Strömungsgeschwindigkeit 90 % der Außenströmungsgeschwindigkeit ausmacht ($=\delta_{90}$). Jedenfalls aber findet stets ein fließender Übergang zwischen GS-Strömung und Außenströmung statt. Der Geschwindigkeitsgradient verläuft kontinuierlich. Das Konzept der hydrodynamischen Reibungsgrenzschicht gilt nicht nur für umströmte unlösliche Körper, sondern auch für sich in einem strömenden Fluid auflösende Solvendum-Partikeln. Die Adaption des Konzepts der hydrodynamischen Reibungsgrenzschicht auf physikochemische Probleme wird von Levich (1962) als „convective diffusion theory“ bezeichnet. Von ihr soll später in einem eigenen Abschnitt die Rede sein. Zunächst sollen die Voraussetzungen und Implikationen des klassischen Grenzschichtkonzepts nach Prandtl näher erläutert werden.

4.3.1 Voraussetzung des Grenzschichtkonzepts nach Prandtl

Die Annahme einer „Reibungsgrenzschicht“ ist beim klassischen Grenzschichtkonzept nach Prandtl strenggenommen nur für große Reynolds-Zahlen (etwa $Re>10^4$) gerechtfertigt[26]. Allerdings ist für die Frage des Massentransfers bei der Auflösung fester Partikel nicht die Reynolds-Zahl des Systems „bulk“, sondern diejenige des Systems „Partikel und Grenzschicht“ ausschlaggebend. Diese wird durch die kritische Reynolds-Zahl Re_{krit} an der Partikel*oberfläche* beschrieben.

---

[26] Im Gegensatz zum klassischen Konzept der Reibungsgrenzschicht nach Prandtl sind beim hydrodynamischen Grenzschichtkonzept nach Levich („convective diffusion theory“) Re-Zahlen von $Re = 10^{-2}$ beispielsweise ausreichend, um die Anwendung der Idee einer Grenzschicht zu rechtfertigen. Die Begründung wird später gegeben.

Navier-Stokes-Gleichungen

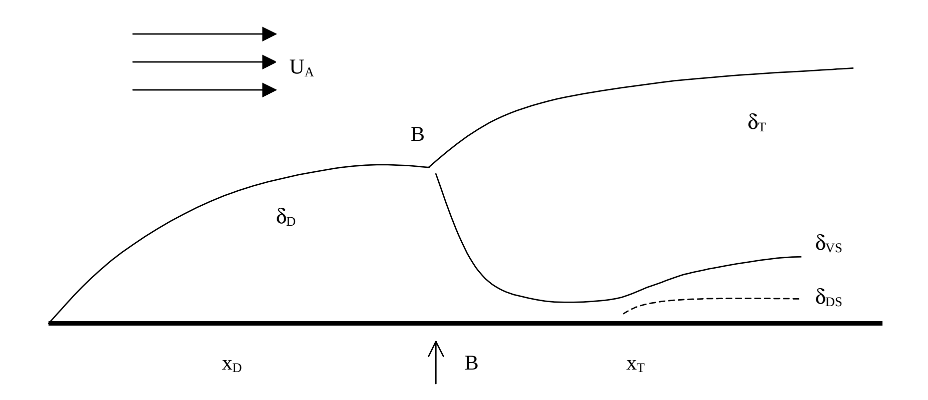
Das Konzept der Reibungsgrenzschicht stellt eine Grenzfall-Lösung der allgemeinen Bewegungsgleichungen, der sog. „Navier-Stokes-Gleichungen“ dar. Diese bringen das Gleichgewicht zwischen Trägheitskräften, Druckkräften, Volumenkräften und Reibungskräften in einer Strömung zum Ausdruck. Sie bilden ein System von drei gekoppelten partiellen Differentialgleichungen und berücksichtigen sowohl die Haftbedingung als auch die erwähnte Kontinuitätsbedingung. Bis heute existiert wegen der Nichtlinearität des Gleichungssystems keine allgemeine Lösung der Navier-Stokes-Gleichungen (Gersten 1991). Daher soll an dieser Stelle nicht näher auf sie eingegangen werden.

4.3.2 Grenzschichtprofil an der „ebenen Platte“

Das Konzept der hydrodynamischen Reibungsgrenzschicht findet seine einfachste Ausprägung am Beispiel der stationär angeströmten ebenen Platte. An diesem Modell wurden auch die meisten Messungen und Berechnungen zu Grenzschichtprofil und Grenzschichtaufbau ausgeführt (Blasius 1908, Perry et al. 1969, Levich 1962), oder aber es wurde für die Deutung verschiedenster Experimente zugrundegelegt (Grijseels et al. 1983, Opdyke[27] et al. 1987). Das Konzept wurde aber auch auf sphärische Körperformen übertragen (z.B. Kugeln bei Möller 1938 und Millikan 1932). Es stellt sich wie folgt dar: Eine ebene Platte sei von einem Fluid stationär mit der Geschwindigkeit U_A angeströmt. Bei entsprechender Reynolds-Zahl bildet sich am umströmten oder angeströmten Körper dann das nachfolgende Grenzschichtprofil aus. Es sind δ_{DS} die „Diffusions-Unterschicht“, δ_{VS} die sog. „viskose Unterschicht“, δ_D die laminare Grenzschicht und δ_T die turbulente. U_A ist die Geschwindigkeit der ungehinderten Außenströmung und B der „Umschlagspunkt“ in der GS. Dieser Schichtenaufbau wird nun näher erläutert (Fig. 4.3).

[27] Adaptiert auf ein geophysikalisches Problem: Massentransfer von Alabasteroberflächen bei turbulenter „Außenströmung“.

Fig. 4.3: Hydrodynamisches Grenzschichtprofil an der „ebenen Platte“



Die sich am Körper entwickelnde Grenzschicht ist im vorderen Teil laminar. Nach einer bestimmten Lauflänge x_D wird die Strömung in der Grenzschicht instabil, da die in der Strömung beteiligten Reibungskräfte zur Dämpfung von Störungen nicht mehr ausreichen. Es kommt zum Umschlag laminar-turbulent. Hinter dem Umschlagspunkt B ist die Grenzschicht turbulent. Die Lage von B ist festgelegt durch die u.a. auch von der Körpergeometrie abhängende kritische Reynolds-Zahl $Re_{x,\,krit}$:

$$Re_{x,\,krit} = \frac{U_A \cdot x_D}{\nu}$$

dabei ist U_A die Geschwindigkeit des *anströmenden* Fluids der Außenströmung. Die kritische Reynolds-Zahl *innerhalb* der Grenzschicht entscheidet, wann diese in eine turbulente übergeht. Diese ist letztlich indirekt eine Funktion der Re-Zahl der Außenströmung, kann aber bei gegebener Strömung deutlich kleiner sein als jene. So ist zum Beispiel bei Rohrströmungen $Re_{x,krit}$(Außenströmung)~2300 und dennoch $Re_{x,krit}$(Grenzschicht)~1160 (Millikan 1932; Bircumshaw et al. 1952).

4.3.3 Laminare und turbulente Grenzschicht

Unabhängig von der Natur der Außenströmung[28] kann die wandnahe Reibungsgrenzschicht (GS) laminar oder turbulent sein. Also auch im Falle einer laminaren Außenströmung kann sich bei Erreichen der kritischen Re-Zahl (Re_{krit}) auf der Solvendum-Oberfläche eine turbulente GS ausbilden[29] (Grijseels et al. 1981, Levich 1962). In der turbulenten Grenzschicht δ_T herrscht ein starker Impulsaustausch. Wie bereits erläutert, geht damit auch ein hoher Massentransfer einher. Der Widerstand gegen den Massentransfer in der turbulenten GS ist ausschließlich in der „viskosen Unterschicht" δ_{VS} ausgebildet[30]. Da δ_{VS} nun allerdings wesentlich kleiner ist als δ_D wird klar, warum der Massentransfer und damit die Lösungsgeschwindigkeit bei Ausbildung einer turbulenten Grenzschicht gegenüber einer laminaren gleicher Dicke deutlich erhöht ist (vgl. auch Millikan 1932). Es gilt:

$$\delta_{DS} < \delta_{VS} < \delta_D < \delta_T$$

Die Diffusionsschicht δ_{DS} einer Grenzschicht wird als eine Zone reiner Diffusion betrachtet. Konvektion spielt diesem Modell zufolge hierin keine Rolle. δ_{DS} ist beschränkt auf die unmittelbare Wandnähe des fraglichen Objekts. In erster Näherung ist dabei δ_{VS} um den Faktor 10 größer als δ_{DS} (Grijseels et al. 1981).

Impuls- und Massentransfer in turbulenter Grenzschicht

Turbulente Grenzschichten entwickeln sich:

1. wenn die Außenströmung selbst bereits turbulent ist,
2. bei stromlinienförmigen Körpern, wenn große Re-Zahlen gegeben sind, oder aber

---

[28] also der Strömung im „bulk"

[29] Hervorgerufen beispielsweise durch Erosion der Oberfläche, die wiederum ihre Ursache in einer zu hohen Sättigungslöslichkeit des Solvendums haben kann. Die resultierende „natürliche" Konvektion turbuliert das ursprünglich laminare Strömungsprofil an der Solvendumoberfläche (Neervannan et al. 1994).

[30] Dort ist die Viskosität auch dann nicht vernachlässigbar, wenn die Flüssigkeit in der „Außenströmung" als „nicht-viskose" gilt.

3. bereits bei moderaten Re-Zahlen, wenn die Oberflächen irregulär oder nicht stromlinienförmig sind. Bei Arzneistoff-Partikeln (z.B. Felodipin-Partikeln) trifft meist beides zu. Dieser Fall ist also für die Auflösung von Arzneistoffen gerade auch unter moderaten Strömungsbedingungen zu berücksichtigen.

Drei Bereiche sind dann für den Massentransfer an einer Partikeloberfläche zu unterscheiden:

1. Außerhalb einer turbulenten Grenzschicht δ_T ist die Massenkonzentration an Solvat konstant (= vollständig gemischter „bulk"). Innerhalb der turbulenten Grenzschicht δ_T erfolgen Impuls- und Massentransfer durch turbulente Eddies. Molekulare Diffusion stellt kein Limit dar.
2. Innerhalb der viskosen Unterschicht δ_{VS} werden die turbulenten Eddies stark gedämpft, sodaß der Impulstransfer durch molekulare Viskosität nun den Impulstransfer durch die turbulenten Eddies übertrifft. Da aber in Flüssigkeiten die Diffusionskoeffizienten stets einige Größenordnungen kleiner sind (ca. um den Faktor 1000) als die kinematischen Viskositäten, transportieren die gedämpften, abgeschwächten Eddies in der Summe dennoch mehr Masse als durch molekulare Diffusion transportiert wird.
3. Erst in der molekularen Diffusionsunterschicht δ_{DS}, also unmittelbar an der Solvendumoberfläche, verschwinden die Eddies vollständig. Der Massentransfer wird nun vollständig von Mechanismen molekularer Diffusion geprägt (Levich 1962, § 25).

Für die Relation von δ_{DS} und δ_{VS} gilt dann (Levich 1962, § 25):

$$\delta_{DS} = \frac{\delta_{VS}}{(\mathrm{Pr})^{\frac{1}{4}} \cdot \sqrt[4]{10 \cdot \gamma}}$$

γ ist ein numerischer Koeffizient, der empirisch zu ermitteln ist. Sein Wert liegt jedoch näherungsweise bei 1. Damit ergibt sich:

$$\delta_{DS} = \frac{\delta_{VS}}{(Pr)^{\frac{1}{4}} \cdot (10)^{\frac{1}{4}}}$$

Bei $Pr = 10^3$ z.B. erreicht δ_{DS} also etwa 1/10 der Größe von δ_{VS}. Je größer der Prandtl-Term, d.h. je kleiner der Diffusionskoeffizient D ist, desto geringer ist auch δ_{DS} entwickelt. Insgesamt ist der (totale) Massentransfer bei Ausbildung einer turbulenten Grenzschicht (GS) größer als bei einer laminaren, denn für die den Massentransfer hauptsächlich limitierenden Schichten δ_{VS} und δ_{DS} gilt (Levich 1942) ceteris paribus:

$$(\delta_{VS} + \delta_{DS}) < \delta_D$$

Außerdem ist der Masseflux nach Levich bei turbulenter GS proportional $(D)^{3/4}$. Damit wäre er stärker vom Diffusionskoeffizienten abhängig als unter laminarer Grenzschicht. Dort nämlich ist der Masseflux proportional $(D)^{2/3}$.

Viskose Unterschicht (δ_{VS})

Bei laminaren Grenzschichten ist die Grenzschicht der Bereich des Strömungsfeldes, in dem die Viskosität Einfluß hat. Bei turbulenten Grenzschichten ist das anders. Die Einteilung des gesamten Strömungsfeldes erfolgt hierbei in eine reibungslose Außenströmung, welche turbulenzfrei oder wenigstens sehr turbulenzarm sein kann, und in eine turbulente (Grenzschicht-)strömung, charakterisiert durch eine zufallsbedingte Schwankungsbewegung der Fluidpartikel *innerhalb* der Grenzschicht. Innerhalb dieser turbulenten Grenzschicht beschränkt sich der Einfluß der Viskosität auf eine im Vergleich zur ihrer Dicke sehr kleine Schicht in unmittelbarer Nähe der Wand. Dies ist die „viskose Unterschicht“. Das Profil der viskosen Unterschicht ist dem der laminaren Diffusionsgrenzschicht ähnlich. Auch hier existiert ein Geschwindigkeitsgradient zur Oberfläche des Partikels oder einer Wand. Der Massentransfer wird jedoch zusätzlich durch Wirbel (Eddies) in δ_{VS} befördert. Diese Eddies werden zwar nicht in der viskosen Unterschicht generiert, dringen aber von außerhalb in sie ein und führen dort zu gesteigertem Transfer von Masse (Levich

1962, § 4). Die turbulente Grenzschicht besitzt also eine Zweischichten-Struktur. Der überwiegende Teil ist Reibungsschicht nur aufgrund der „Scheinreibung“ infolge turbulenter Schwankungsbewegung, dagegen unbeeinflußt von der Viskosität. In der demgegenüber sehr dünnen viskosen Unterschicht kommen dann die Einflüsse der Viskosität in Form „echter“ Reibungskräfte hinzu.

4.3.4 Körperkontur und Geometrie von Solvendum-Partikeln

Die Grenzschicht entwickelt sich entlang der Kontur eines umströmten Körpers. Im allgemeinen nehmen stromabwärts die Grenzschichtdicke zu und die Wandschubspannung ab. Bei Grenzschichtbetrachtungen wird stets ein rechtwinkliges Koordinatensystem gewählt, bei dem die Abszisse der gekrümmten Körperkontur folgt, während die Ordinate senkrecht dazu verläuft und den Wandabstand repräsentiert. Ein solches Vorgehen ist gerechtfertigt, wenn die Grenzschichtdicke δ viel kleiner ist als der Krümmungsradius der Körperkontur (K_r). Das Koordinatensystem darf dann „verbogen“ werden. Nur dann findet das Grenzschicht-Konzept auch auf nicht-planare Körperkonturen Anwendung. Diese Darlegungen führen zur Formulierung einer allgemeinen Grundbedingung zur Anwendung des Konzeptes der Reibungsgrenzschicht („conditio sine qua non“ der Grenzschichttheorie).

„Conditio sine qua non“ der Grenzschichttheorie

Die Geometrie eines Objektes ist für die Anwendung des grenzschichttheoretischen Konzeptes von L. Prandtl solange unerheblich wie dessen Oberflächen-Krümmungsradius nicht so groß ist, daß die „bezogene Lauflänge“ L kleiner oder gleich der Dicke der Grenzschicht sein würde[31]. Dann nämlich gelten die Ausführungen zur Grenzschicht analog zu der an einer ebenen Platte:

$K_r \sim (x_D + x_T) >> \delta$

[31] Eine Analogie aus der „makroskopischen Welt“ mag dies verdeutlichen. Die Erde wirkt aus der Augenhöhe eines auf ihr stehenden Betrachters eben, da die Distanz seiner Augen zur Erdoberfläche relativ zum Erdradius verschwindend gering ist. Aus größerer Höhe jedoch wird offenbar, daß die Erdoberfläche gekrümmt ist.

$(x_D + x_T)$ ist dabei die „bezogene Lauflänge“ L.

Die Kombination aus L, also letztlich aus Partikelgröße, und der Anströmgeschwindigkeit U_A ist entscheidend für die Größe der Re-Zahl an der Körperoberfläche und damit für die Anwendbarkeit der Grenzschichttheorie. Bei der Auflösung von Arzneistoff-Partikeln in wäßrigen Flüssigkeiten etwa ist das Zusammenwirken von Partikelgröße und Anströmgeschwindigkeit für die Generierung ausreichend großer Re-Zahlen entscheidend.

Größe der Reibungsgrenzschicht

Für die Dicke der laminaren Plattengrenzschicht gilt eine Näherungslösung:

$$\delta_{90} \approx K_e \cdot \sqrt{\frac{\nu \cdot L}{U_A}}$$

Der Wert für die empirisch gewonnene Konstante K_e der ebenen, hydraulisch glatten Platte variiert in der Literatur geringfügig. Levich (1962, § 3) gibt sie mit 5.2 an, Schlichting (1997, Kap. 6) mit 5.0 (allerdings für δ_{99}) und Gersten (1991, § 16) mit 4.75. Da die Grenzschicht sich proportional zu $L^{0.5}$ entwickelt, wächst sie nahe der Vorderkante schnell an und nimmt weiter Stromabwärts immer langsamer zu. Die Dicke der turbulenten Grenzschicht an der ebenen Platte ist semiempirisch gegeben durch:

$$\delta_T = 0.14 \cdot \frac{Re_x}{\ln(Re_x)} \cdot G \cdot \frac{\nu}{U_A}$$

wobei G wieder selbst eine schwach von ln (Re_x) abhängige Funktion beschreibt. Diese hat für ln $(Re_x) \rightarrow \propto$ den Grenzwert 1. Es handelt sich also um eine asymptotische Formel, nach der die Grenzschichtdicke im turbulenten Fall mit der Lauflänge x wie $\delta_T \sim x/\ln(x)$ wächst.

Wandschubspannung und Grenzschichtdicke

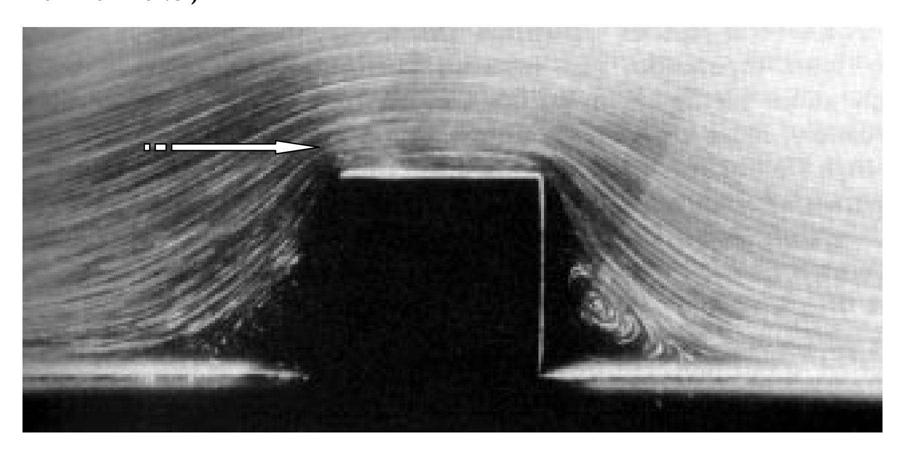
Die an einer Körperoberfläche auftretende Wandschubspannung ist umgekehrt proportional zur Grenzschichtdicke. Je dünner die Grenzschicht, desto größer die Wandschubspannung. Die Gleichungen für turbulente Grenzschichten stimmen formal mit denen für laminare Grenzschichten überein. Zur Schubspannung in Folge der Viskosität des Fluids kommt jedoch die turbulente Schubspannung hinzu, die den Impulsaustausch infolge der turbulenten Schwankungsbewegung wiedergibt.

4.3.5 Solvendum-Oberflächen

Oberflächenrauhigkeit und Außenströmung

Oberflächeninhomogenitäten der Solvendum-Partikel können die Auflösungs-Rate (LSG) stark beeinflussen. Fremdatom-Einschlüsse destabilisieren z.B. das Kristallgitter und erhöhen so die LSG. Aber auch mechanische Oberflächeninhomogenitäten („Oberflächenrauhigkeiten") sind geeignet, die Grenzschicht und damit die LSG zu beeinflussen (Levich 1962, § 29, Levich 1942). Die Außenströmung eines hydrodynamischen Dissolution-Systems kann entweder laminar oder turbulent sein. Im laminaren Fall kann die sich ausbildende Reibungsgrenzschicht wiederum eine laminare Grenzschicht oder eine turbulente sein. Welche Strömungsform herrscht also bei laminarer Außenströmung U_A in unmittelbarer Nähe der Oberfläche eines Solvendum-Partikels? Ob die Strömung dort ebenfalls laminar ist, oder aber einen turbulenten Charakter aufweist, hängt wesentlich von der Oberflächenbeschaffenheit und insbesondere von der Rauhigkeit (R) des zur Auflösung gelangenden Partikels ab.

Fig. 4.4: Strömung entlang einer simulierten Rauhigkeit bei Re = 0.02 (visualisiert durch Aluminium-Pulver)[32]



Bei turbulenter Grenzschicht wirken Oberflächenrauhigkeiten gerade dann noch hydraulisch „glatt“, also nicht selbst noch turbulenzbildend und damit massentransfersteigernd, wenn sie vollständig in der viskosen Unterschicht (δ_{VS}) liegen. Die zulässige Rauhigkeitshöhe R_{zul} kann nach Messungen an Rohrströmungen abgeschätzt werden (nach Schlichting 1951, § 21 d):

$$R_{zul} = 100 \cdot \frac{\nu}{U_A}$$

Die zulässige Rauhigkeitshöhe[33] ist also bei turbulenter GS gar nicht von der Länge der fraglichen Oberfläche abhängig.
In einer laminaren Grenzschicht ist diejenige Rauhigkeitshöhe die kritische (R_{krit}), die den Umschlag der laminaren Strömung in eine turbulente Form provoziert. Für sie gilt:

[32] Aus: Tritton 1995, § 12.1. Man erkennt deutlich den Rückstrom-Wirbel, der sich auf der rechten Seite des Kubus stromabwärts ausgebildet hat.

[33] Ist $R<R_{zul}$ führen Oberflächenrauhigkeiten nach der gegebenen Beziehung noch nicht zur Steigerung des Massentransfers.

$$R_{krit} = 15 \cdot \frac{\nu}{\sqrt{\frac{\tau}{\rho}}}$$

wobei

$$\sqrt{\frac{\tau}{\rho}} = 0.332 \cdot U_A{}^2 \cdot \sqrt{\frac{\nu}{U_A \cdot L}}$$

τ repräsentiert die Schubspannung, ρ die Fluiddichte und ν die kinematische Viskosität. Ist $R > R_{krit}$, so wird eine wandnahe Grenzschicht turbulent, obwohl die hydrodynamischen Bedingungen der „Außenströmung“ laminar sein können. Die kritische Rauhigkeitshöhe in einer laminaren Grenzschicht ist im Gegensatz zur zulässigen Rauhigkeitshöhe einer turbulenten Grenzschicht von der bezogenen Lauflänge L abhängig. Sie ist etwa um den Faktor 10 größer als letztere (Schlichting 1951, § 21 d). Levich (1962) schätzt, daß die kritische Rauhigkeitshöhe in einer laminaren Grenzschicht ab $Re_{krit}=20$ beginnt. Bereits 1942 kam er zu der Schlußfolgerung, daß auch sehr kleine Rauhigkeiten in der Lage sind, den Strömungszustand an einer Partikeloberfläche zu verändern (Levich 1942). Er kalkulierte ihre Größe auf die Dimension der Diffusionsunterschicht δ_{DS}.

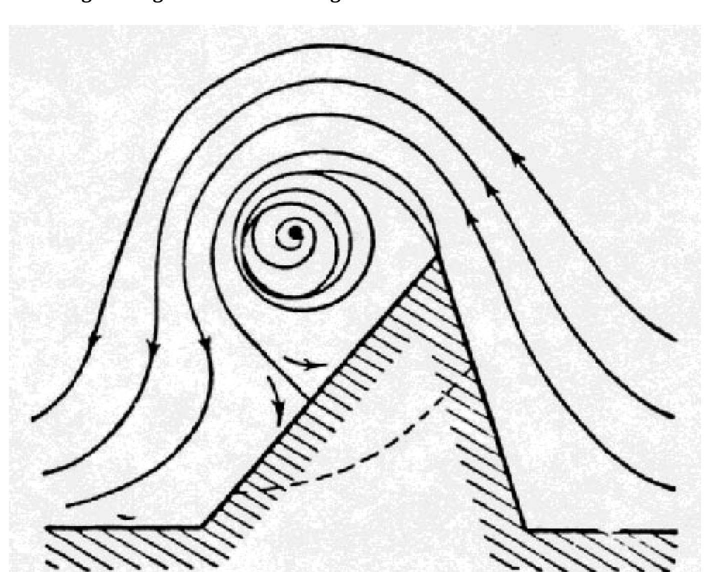
Kavationen und Protrusionen

Der Strömungsverlauf und damit auch die Grenzschicht können in Wandnähe eines Objekts durch Oberflächenirregularitäten wie Vertiefungen (Kavationen) und Erhebungen (Protrusionen) gestört sein (Grijseels et al. 1983b). Eine laminare Außenströmung vorausgesetzt können mithin zwei Fälle unterschieden werden: Strömung entlang einer Protrusion und Strömung entlang einer Oberflächenvertiefung (Kavation). Beide verändern die Natur der Strömung entlang einer Solvendum-Oberfläche und damit den Massenflux. Die Abbildungen verdeutlichen das Geschehen.

Stromabwärts tritt an der Protrusion Turbulenz auf, obwohl das Strömungsfeld ursprünglich laminar ist. Der turbulente Fluß im „Schatten” der Protrusion wird

teilweise gedämpft, aber diese Dämpfung tritt erst weit hinter der Protrusion in Erscheinung, sodaß die Partikelkante rasch „abgeschliffen", also beschleunigt aufgelöst wird[34]. Dieser Abschleifvorgang ("Polierprozeß") setzt sich solange fort, bis die Protrusion kleiner ist als die (effektive) Grenzschichtdicke an der fraglichen Partikeloberfläche (Levich 1944). Dieser Effekt wurde von Grijseels et al. (Grijseels et al. 1981; Grijseels et al. 1983 II-V) an Tablettenoberflächen studiert und experimentell verifiziert. Der Effekt ist aber nicht nur auf Fälle beschränkt, bei denen die Dimensionen der Protrusionen wesentlich größer sind als die hydrodynamischen Grenzschichten. Auch wenn die Protrusion etwa Grenzschichtgröße hat, ist die Lösungsgeschwindigkeit erhöht (Levich 1962, § 29).

Fig. 4.5: Strömung entlang einer kantenförmigen "Oberflächen-Protrusion"[35]



Ähnliches geschieht an einer Kavation, einer deformativen Oberflächenvertiefung, bereits bei verhältnismäßig niedrigen Reynolds-Zahlen. Im Gegensatz zur Protrusion

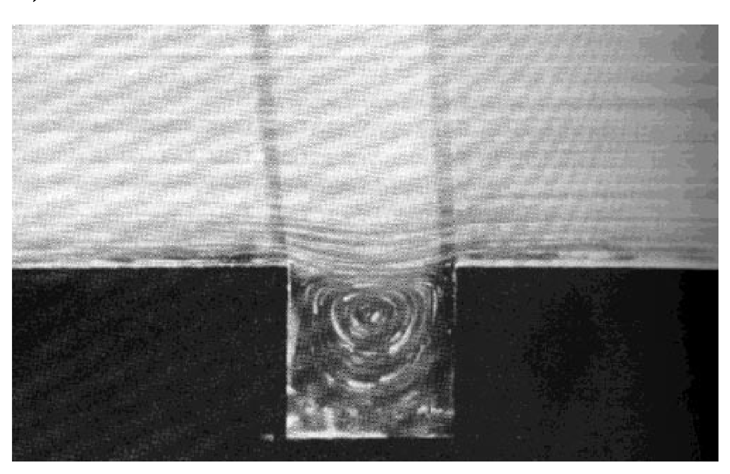
---

[34] hier durch die gestrichelte Linie schematisiert

[35] Aus: Levich 1962, § 29

„gräbt" sich hier die eigentlich laminare Außenströmung infolge einer GS-Ablösung an der Kante der Vertiefung zirkulär in die Kavation ein (Fig. 4.6). Resultat dieses Vorgangs ist dann nicht ein allmähliches „Abschleifen" und damit eine Abschwächung des massentransfersteigernden Effektes, sondern eine Verstärkung. Die Vertiefung wächst mit Fortschreiten des Prozesses.

Fig. 4.6: Fluß entlang einer Kavation bei niedriger Reynolds-Zahl (durch Aluminium-Pulver visualisiert)[36]



Ablösung der Grenzschicht

Klaus Gersten beschreibt den Vorgang der Grenzschichtablösung sehr plastisch[37]: "Wenn ein Körper von einem Fluid angeströmt wird, bildet sich an seiner Vorderseite stets ein Staupunkt aus. In diesem Punkt ist die gesamte kinetische Energie, die das frei anströmende Fluid hatte, vollständig in Druck umgesetzt worden. Ein Fluidteilchen auf einer Stromlinie nahe der Körperoberfläche bewegt sich vom Staupunkt aus zunächst in einem Gebiet abnehmenden Außendruckes, in dem es daher beschleunigt wird. Hinter der dicksten Stelle des Körpers steigt der Druck wieder an.

[36] Aus: Tritton 1995, § 12.4

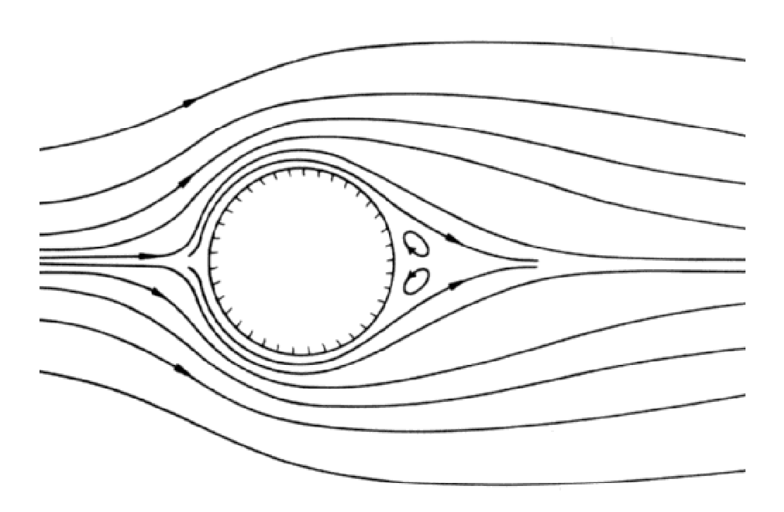
[37] Gersten (1991) § 12.7, im Wortlaut leicht verändert.

Das Fluidteilchen wird verzögert. Dabei geht ein Teil der Energie des Teilchens als Reibung verloren. Daher reicht die während der Beschleunigungsphase gewonnene kinetische Energie nun nicht mehr aus, um das Teilchen gegen den Druckanstieg entlang der Körperoberfläche bis zum hinteren Ende des Körpers strömen zu lassen.“ Nachdem ein solches wandnahes Fluidteilchen seine gesamte kinetische Energie in Druck umgesetzt hat, fängt es unter dem Einfluß des weiteren Duckanstieges der reibungslosen Außenströmung an, in Gegenrichtung zu strömen. Es bildet sich ein Rückströmungsgebiet, welches die Außenströmung von der Oberfläche abdrängt. Die Strömung löst sich ab. Blasius (1908) berechnete für einen zylindrischen Körper, daß der Ablösungspunkt, unabhängig von Dichte und Viskosität des Mediums, hinter dem Druckmaximum liegt. Der Abstand vom Druckmaximum beträgt 12 % der Gesamtlänge der Grenzschicht, also 0.12*L (Blasius 1908).

Rückstrom

Bereits bei relativ moderaten Reynolds-Zahlen (Re=10) können sich selbst an einem hydrodynamisch „glatten” Objekt „Rückströme” ausbilden (Fig. 4.7). Die Grenzschicht löst sich. Geschieht dies bei einem Solvendum-Partikel, so führt diese Erscheinung zu einer erhöhten LSG. Das Solvens „frißt” sich sozusagen von der dem Strom abgewandten Seite in das Solvendum.

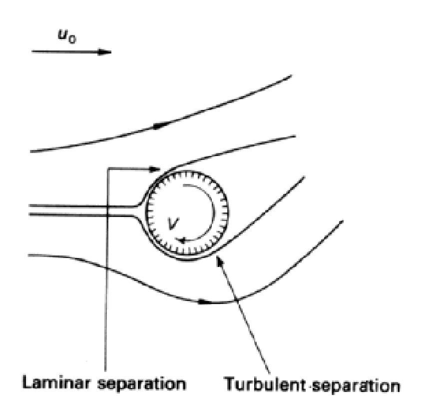
Fig. 4.7: Rückstrom an einem Zylinder[38] bei Re = 10



Im allgemeinen lösen sich turbulente Grenzschichten später ab als laminare Grenzschichten, denn der Druckwiderstand ist bei turbulenten Grenzschichten geringer als bei laminaren Grenzschichten. Daher liegt der Punkt der GS-Ablösung weiter stromabwärts (Fig. 4.8).

[38] Aus: Tritton 1995, § 3.3

Fig. 4.8: Laminare und turbulente Grenzschicht-Ablösung[39]



Die vorgegangenen Darlegungen gelten zunächst für Grenzschichten an umströmten Objekten. Vorausgesetzt, die hydrodynamische Grenzschicht ist wesentlich kleiner dimensioniert als die Oberfläche des Objekts, so gelten die Ausführungen sinngemäß auch für ein zur Auflösung gelangendes Arzneistoff-Partikel.

Relaxationseffekt

Das Gebiet, entlang dem sich eine den Massentransfer limitierende Grenzschicht (GS) aufs neue aufzubauen beginnt, heißt „Relaxationsgebiet" („relaxation area", Levich 1962, § 18). Bei Grenzschichten an ebenen Platten ist dies die Strecke von der Plattenvorderkante bis zu der Stelle, an der die GS voll ausgebildet ist. Reale Solvendum-Oberflächen von Partikeln sind zumeist inhomogene Oberflächen und somit nicht in gleichem Maße für die Strömung zugänglich. Wird ein Segment der Partikeloberfläche beispielsweise schlechter benetzt als ein daneben liegendes, so wirkt dieses Gebiet auf das ihm proximale (zugängliche) Oberflächensegment wie eine *zusätzliche* „Plattenvorderkante"[40]. Tritt dieser Fall zahlreich auf einer Solvendumoberfläche in Erscheinung, dann addieren sich diese tangentialen

---

[39] Aus: Tritton 1995, § 13.4

[40] Ähnliches gilt, wenn die Grenzschicht sich hinter einer Kavation wieder neu rekonstituieren muß (vgl. Grijseels et al. 1981 b; Grijseels et al. 1983 II bis V).

Komponenten dem normalen Massentransfer. Dieser ist dann größer als durch δ_{HL} berechnet. Besteht eine Solvendum-Oberfläche mithin aus zahlreichen Relaxationsgebieten, dann ist der Massentransfer größer als bei gleicher Oberfläche und geringerer Anzahl von Relaxationsgebieten. Relaxationsgebiete sind unterschiedlich beschaffen und verschieden in ihrer Größe. Das ist von Bedeutung, weil im Relaxationsgebiet für die Kalkulation des Massentransfers nicht der Betrag des Werts einer voll ausgebildeten GS δ_{HL} veranschlagt werden kann. Dort ist der Massentransfer durch die tangential wirkende Geschwindigkeitskomponente erhöht im Vergleich zu den Stellen, an denen die GS voll ausgebildet ist. Nur bei voll ausgebildeter GS ist die Hauptrichtung des Massentransfers wieder diejenige normal zur Solvendum-Oberfläche. Nach Levich (1962, § 18) kann die tangentiale Segment-Größe von Relaxationsgebieten die Größenordnung der Diffusionsgrenzschicht δ_{HL} deutlich übersteigen. In diesem Fall wäre der Massentransfer größer als durch Einsatz von δ_{HL} kalkuliert.

5 Theorie der konvektiven Diffusion

Veniamin G. Levich entwickelte in den 40-er Jahren auf Grundlage der Prandtl`schen Grenzschichttheorie die „convective diffusion theory“ (Levich 1942, 1944a, 1944b, 1947). Ursprüngliche Absicht war es, elektrochemische Phänomene adäquater zu beschreiben und besser verstehen zu können. Das Modell repräsentiert letztlich eine Adaption der Idee der Reibungsgrenzschicht auf die physikochemische Problematik des Massentransfers zu Partikeln, die unter Konvektionseinfluß stehen. Das durch Levich modifizierte „hydrodynamische“ Massentransfer-Modell wird von ihm „convective diffusion theory“ genannt (Levich 1962).

5.1 Adaption des Grenzschicht-Konzeptes

Die Anwendbarkeit des Grenzschicht-Konzeptes im Rahmen der „convective diffusion theory“ soll nachvollzogen werden. Die Relation von konvektivem und diffusivem Massentransfer kommt in der dimensionslosen Peclet-Zahl (Pe) zum Ausdruck.

$$Pe = \frac{U_A \cdot L}{D}$$

D ist der Diffusionskoeffizient, U_A die systemcharakteristische Anströmgeschwindigkeit und L die charakteristische (bezogene) Lauflänge auf einer Solvendumoberfläche. Ist die Pe-Zahl klein, so signalisiert dies, daß der konvektive Anteil am Massentransfer vernachlässigbar gering ist und jener wesentlich durch Diffusionsvorgänge bestimmt ist. Ist die Peclet-Zahl hoch, so dominiert Konvektion den Massentransfer. Der Quotient aus Peclet- und Reynolds-Zahl (Re) wird Prandtl-Zahl (Pr), oder, bei Diffusionsprozessen, Schmidt-Zahl (Sc) genannt. Mit

$$Re = \frac{U_A \cdot L}{\nu}$$

folgt

$$\mathrm{Pr} = \frac{\mathrm{Pe}}{\mathrm{Re}} = \frac{\nu}{D} = \mathrm{Sc}$$

Die Prandtl- oder Schmidt-Gruppe ist weder von der Strömungsgeschwindigkeit noch von Objekt-Dimensionen des Solvendums abhängig. Das Grenzschichtkonzept ist dann anwendbar auf Vorgänge des Massentransfers und der Lösungsgeschwindigkeit, wenn die Peclet-Zahl größer als 1 ist. Dies setzt im allgemeinen voraus, daß sich die systemcharakteristische Schmidt-Gruppe in der Größenordnung um 10^3 bewegt, wenn die Reynolds-Zahlen Werte annehmen, die größer als 10^{-2} sind. Bei Gasen liegen Diffusionskoeffizienten und kinematische Viskosität in derselben Größenordnung. Deshalb ist (Sc) bzw. (Pr) $\cong$ 1. In Flüssigkeiten ist das anders. Hier überragt die kinematische Viskosität die effektiven Diffusionskoeffizienten meist etwa um den Faktor 10^3 bis 10^4. Damit werden (Pr)- bzw. (Sc)-Zahlen der Größenordnung um 10^3 erreicht. Ein großer Wert von (Pr) aber indiziert, daß selbst bei geringen Strömungsgeschwindigkeiten der Massentransfer in der Flüssigkeit vor allem durch Konvektion vonstatten geht. Die molekulare Diffusion von Solvaten in Flüssigkeiten ist im allgemeinen so gering, daß konvektiver Massentransport dominiert. Die (Pe)-Zahl ist in Flüssigkeiten selbst bei kleinen[41] (Re)-Zahlen (bis etwa Re = 10^{-2}) immer noch >1, da Pe = Re * Pr.

Fazit: Der große Wert der Schmidt- oder Prandtl-Zahl hat zur Folge, daß selbst bei kleinen Reynoldszahlen die Peclet-Zahl in Flüssigkeiten noch so groß ist, daß das Konzept der Prandtl`schen Reibungsgrenzschicht Anwendung finden kann.

[41] Im Gegensatz zum klassischen Konzept der Reibungsgrenzschicht nach Prandtl sind hier also Re-Zahlen von Re=10^{-2} beispielsweise ausreichend, um die Anwendung der Idee einer Grenzschicht zu rechtfertigen, denn letztendlich kommt es im „mikroskopischen“ Bereich des Massentransfer zu Solvendum-Partikeln auf die Größe der Prandtl-Zahl an!

Grenzschichtdicke

Da bei Flüssigkeiten der Diffusionskoeffizient der Solvate einige tausend mal kleiner ist als die kinematische Viskosität ist zu erwarten, daß die hydrodynamisch beeinflußte Diffusionsgrenzschicht δ ebenfalls deutlich kleiner ist als eine gewöhnliche Prandtl`sche Reibungsgrenzschicht (δ_P). Levich (Levich 1962, § 10) kalkuliert sie zu:

$$\delta \approx \left(\frac{D}{\nu}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot \delta_P = \frac{\delta_P}{(Pr)^{\frac{1}{3}}}$$

Für $Pr \approx 10^3$ entspricht die Dicke der Diffusionsgrenzschicht etwa 1/10 der Prandtl`schen Reibungsgrenzschicht (δ_P). Mit der bekannten Beziehung für die Plattengrenzschicht ist δ_P gegeben durch:

$$\delta_P = \delta_{90} \approx K_e \cdot \sqrt{\frac{\nu \cdot L}{U_A}}$$

wobei δ_{90} den Umfang einer voll ausgebildeten hydrodynamischen Grenzschicht repräsentiert, an dem die Strömungsgeschwindigkeit 90 % der Außenströmungsgeschwindigkeit besitzt. Die Konstante K_e bildet den empirisch gewonnenen Wert an der ebenen, hydraulisch glatten, Platte. Aus diesen beiden Beziehungen folgt:

$$\delta \approx D^{\frac{1}{3}} \cdot \nu^{\frac{1}{6}} \cdot \sqrt{\frac{L}{U_A}}$$

oder nach Einführung einer für beliebige Strömungs-Systeme[42] gültigen Proportionalitätskonstante $K_e°$:

---

[42] Je nachdem, ob es sich um eine rotierende Scheibe, einen Zylinder, eine angeströmte Platte, eine Kugel oder ein bewegtes Partikel handelt. Hier wird für alle diese Fälle näherungsweise die von Levich für die rotierende Scheibe derivatisierte Beziehung auf Grundlage eines Plattengrenzschicht-Modells verwendet.

$$\delta_{HL} = K_e°\cdot D^{\frac{1}{3}} \cdot \nu^{\frac{1}{6}} \cdot \sqrt{\frac{L}{U_A}}$$

wenn statt δ künftig δ_{HL} verwendet wird. δ_{HL} sei fortan die Bezeichnung für die nach der „convective diffusion theory“ (Levich 1962)[43] hydrodynamisch modifizierten Grenzschicht an einer Partikeloberfläche, also die „hydrodynamische Diffusionsgrenzschicht nach Levich“. $K_e°$ sei eine Kombination von K_e der Plattengrenzschicht und einer für das betreffende System charakteristischen Konstanten (K°). Diese sollte möglichst experimentell bestimmt werden[44].

$$K_e° = K_e \cdot K°$$

In K° finden beispielsweise die exakte Geometrie und die Oberflächenmorphologie, also die Beschaffenheit des Solvendums, Eingang in die strömungsmechanischen Charakteristika eines spezifischen Auflösungs-Systems[45]. Im strömungsmechanischen System einer „rotating disc“ bestimmte Levich[46] den Wert[47] von K° etwa zu 0.5. Für den Fall einer semi-infiniten ebenen Platte, deren Oberfläche sich in einem strömenden Fluid löst, erhielte man dann mit K_e=5.2 der Prandtl`schen Reibungsgrenzschicht[48] für $K_e°$=2.6. (Grijseels (1981) referiert für $K_e°$=3)[49]. Damit ergibt sich also:

---

[43] Seine Formel 10.15, Schreibweise der hier verwendeten Nomenklatur angepaßt.

[44] Für die semi-infinite ebene Platte wäre natürlich K°=1 und damit $K_e°= K_e$.

[45] Für exakte Berechnungen muß $K_e°$ für das betreffende hydrodynamische System empirisch ermittelt werden. Als Näherungslösung kann jedoch zunächst K_e der Platten-GS Verwendung finden, wenn die „conditio sine qua non“ der Grenzschichttheorie (L>>δ) auch für in Frage kommende sphärische Körper (Partikel) erfüllt ist (vgl. Levich 1962, § 5).

[46] Seine Formel 11.35, Nomenklatur adaptiert.

[47] Ableitung folgt im nächsten Absatz.

[48] Annahme: disc = Platte

[49] Folgte man nicht den Vorgaben für K_e und damit für $K_e°$, so änderte dies nichts an der grundsätzlichen Relation für δ_{HL}. Lediglich der numerische Koeffizient variierte geringfügig.

$$\delta_{HL} = 2.6 \cdot D^{\frac{1}{3}} \cdot \nu^{\frac{1}{6}} \cdot \sqrt{\frac{L}{U_A}}$$

Die Dicke der hydrodynamisch beeinflußten Diffusionsgrenzschicht δ_{HL} ist mithin umgekehrt proportional der Quadratwurzel der Anströmgeschwindigkeit U_A und proportional der Quadratwurzel des Wertes der bezogenen Lauflänge L. Ferner ist sie eine Funktion des substanzspezifischen Diffusionskoeffizienten D und der fluidspezifischen kinematischen Viskosität ν.

Anwendung der „convective diffusion theory" auf die „rotating disc"

Für das spezielle hydrodynamische System der Auflösung einer rotierenden Solvendum-Scheibe („rotating disc")[50] definierter und konstanter Oberfläche (=Phasengrenzfläche) hat Levich die hydrodynamische Diffusionsgrenzschicht bestimmt. Bei einer „rotating disc" wird der zentrifugal-horizontale Fluidmassen-Ausstoß durch einen axialen Einstrom (auf die Scheibe) kompensiert (Kontinuitätsbedingung). Die hydrodynamische Grenzschicht nach Prandtl (δ_P) gibt Levich für diesen Fall an zu:

$$\delta_P = 3.6 \cdot \sqrt{\frac{\nu}{\omega}}$$

wobei ω die Winkelgeschwindigkeit repräsentiert. Für diesen Spezialfall eines Massentransfers von einer rotierenden Scheibe hat Levich gefunden, daß die effektive hydrodynamische Diffusionsgrenzschicht[51] (δ_{HL}) dann gegeben ist durch:

---

[50] Es handelte sich eigentlich um eine Elektrode. Levich spricht daher in seiner Originalabhandlung (1962) von „rotating disc *electrode*".

[51] Levich selbst nennt diese Schicht „diffusion boundary layer".

$$\delta_{HL} = 1.61 \cdot \left(\frac{D}{\nu}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot \sqrt{\frac{\nu}{\omega}} \approx 0.5 \cdot \left(\frac{D}{\nu}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot \delta_P$$

Man erkennt sofort, daß in diesem hydrodynamischen System aufgrund des bekannten und über den gesamten Verlauf der Scheibe regelmäßigen Strömungsprofils[52] die hydrodynamische GS nicht mehr von einer „bezogenen“ Lauflänge L abhängt. δ_{HL} ist deswegen bei gegebener Winkelgeschwindigkeit über die gesamte Oberfläche der Scheibe konstant[53].

Anwendung der „convective diffusion theory“ auf die Paddle-Apparatur

Eine Anwendung der „convective diffusion theory“ von der „rotating disc“ auf die Paddle-Apparatur setzt strömungsmechanische Ähnlichkeit beider Systeme als notwendige Bedingung voraus. Hixon und Baum (1944) zeigten z.B., daß auch in vom „rotating disc“-System sehr verschiedenen Rührsystemen (Paddles, Turbinen), die Grenzschichtdicke eine reziprok-lineare Funktion der angelegten Rührgeschwindigkeit sein kann[54]. Im folgenden soll deshalb die strömungsmechanische Ähnlichkeit beider Systeme diskutiert werden.

Strömungsmechanische Ähnlichkeit

Für die Übertragbarkeit hydrodynamischer Betrachtungen von einem strömungsmechanischen System auf ein anderes ist das Prinzip der „strömungsmechanischen Ähnlichkeit“ notwendige Voraussetzung (vgl. Blasius 1908, Levich 1947). Es besagt qualitativ, daß Strömungen dann ähnlich sind, wenn die spezifischen hydrodynamischen Gruppen (z.B. Re-Zahlen) zweier Systeme unter verschiedenen möglichen Zuständen die gleiche Größenordnung erreichen werden[55].

---

[52] mit Ausnahme an den Kanten der Scheibe

[53] bei laminarem Strömungsprofil an der Scheibe

[54] von den Autoren untersuchter Bereich: 200 bis 450 rpm

[55] Strömungen, deren dimensionslose Kennzahlen trotz unterschiedlicher geometrischer und physikalischer Größen gleiche Zahlenwerte haben, heißen also „mechanisch ähnlich“.

Das „rotating disc"-System und das offizinelle Paddle-Dissolutiontest-System (Paddle-Apparatur nach Ph. Eur. 1997, USP 23) weisen annähernd strömungsmechanische Ähnlichkeit auf, denn in beiden Apparaten ist das Solvendum einem geschlossenen System rotierender Flüssigkeit ausgesetzt. In beiden Fällen wird durch die Rotation unterhalb des Rührwerks (Paddle) oder der Scheibe (disc) eine Sogwirkung erzeugt, die aufgrund der Kontinuitätsbedingung neben dem radial-zentrifugalen auch zu einem vertikalen Strombild führt[56]. Ferner wird die Außenströmung, also die „bulk"-Strömung, bei ausreichend moderaten Umdrehungsgeschwindigkeiten (rpm) in beiden Fällen als laminar angesehen. Zwei wichtige Unterschiede bestehen aber im Blick auf das Solvendum (nicht jedoch bezüglich der strömungsmechanischen Ähnlichkeit):

1. Das Solvendum ist in der Paddle-Apparatur gewöhnlich nicht fixiert[57].
2. Die gesamte Solvendumoberfläche ist während des Lösungsgeschwindigkeits-Tests in der Paddle-Apparatur nicht konstant[58], sondern verteilt sich auf viele Partikel.

Dies hat zur Folge, daß keine einheitliche und über eine Solvendumoberfläche konstante Grenzschicht aufgebaut werden kann (Levich 1944), hindert aber nicht, dem gesamten Partikelkollektiv eine effektive „mittlere" hydrodynamische Grenzschicht zuzuweisen. Auf jedem der Partikel bauen sich permanent Diffusionsgrenzschichten auf und anderen Stellen ab. Diese Diffusionsgrenzschichten sind zudem an verschiedenen Oberflächensegmenten der Partikel unterschiedlich groß. In der Summe aber ergibt sich eine „mittlere" hydrodynamische Gesamt-Grenzschicht, die in der Limitierung des Massentransfers und der Lösungsgeschwindigkeit die gleiche Funktion hat wie die homogene und konstante Grenzschicht an der geometrisch definierten „rotating disc" (Levich 1962). Die Verwendung der abgeleiteten

---

[56] Zu Strömungsverläufen in geschlossenen rotierenden Systemen siehe Lehmkuhl et al. (1971).

[57] Diesbezügliche Abweichungen vom offizinellen Vorgehen sind jedoch zahlreich beschrieben. Ein elegantes Beispiel findet sich mit dem „stationary basket" bei Wingstrand et al. (1990).

[58] Beim Lösungsgeschwindigkeits-Test mit Sauerstoff ist die Phasengrenzfläche dagegen von Beginn bis Ende des LSG-Tests konstant! Sie ist gegeben durch $A = \pi * r^2$, mit r = Radius des inneren Durchmessers der Öffnung des Dissolution-Vessels (LSG-Gefäßes).

Beziehung für δ_{HL} zum Einsatz bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests (LSG-Tests) und Massentransfer-Berechnungen für die Paddle-Apparatur scheint vom Standpunkt der strömungsmechanischen Ähnlichkeit daher gerechtfertigt[59].

5.2 Das Kombinations-Modell

Eine Kombination der „convective diffusion theory" von Levich (δ_{HL}) mit dem Massentransfer-Modell von Noyes, Whitney, Nernst und Brunner (NWNB) wird angestrebt. Dazu soll folgende Hypothese formuliert werden („Kombinations-Modell", KM): Die von Levich abgeleitete und für die „rotating disc" experimentell verifizierte Beziehung für δ_{HL} kann als eine allgemeine Bestimmung einer hydrodynamischen, also einer durch erzwungene Konvektion beeinträchtigten, Diffusionsgrenzschicht („diffusion boundary layer") angesehen werden (Levich 1942, pp. 279, 280, 287; Levich 1944). Eine Kombination der „convective diffusion theory" von Levich (δ_{HL}) mit dem Massentransfer-Modell von Noyes, Whitney, Nernst und Brunner (NWNB) wäre daher möglich[60]. Innerhalb der Grenzschicht (GS) geht Levich näherungsweise zunächst ebenfalls von einem linearen Konzentrationsgefälle aus. In der (vereinfachenden) Annahme eines linearen Konzentrationsgradienten innerhalb der (hydrodynamisch-modifizierten) GS von Levich besteht auch die Verbindung zum Postulat von Nernst und Brunner (Nernst 1904). Allerdings gelten folgende Unterschiede:

- δ resp. δ_{HL} ist nun eine bekannte Funktion des Diffusionskoeffizienten, der Strömungsgeschwindigkeit und der Fluideigenschaften. Der konvektive Massentransport an einer Partikel- oder Solvendum-Oberfläche, hervorgerufen durch die Bewegung des Fluids, wird durch Levich`s Konzept berücksichtigt.
- Der möglichen Veränderung der Grenzschicht (GS) entlang einer Körperkontur wird dadurch Rechnung getragen, daß der tangentiale Massentransport (Bewegung von Molekülen entlang der Körperoberfläche) in die GS-Betrachtungen eingeht.

---

[59] Die von Levich abgeleiteten Original-Gleichungen wurden bereits für eine modifizierte Basket-Apparatur verwendet, vgl. hierzu (Najib et al. 1990). Mit dem nicht gerade „schwer-löslichen" (Cs = 278 µg/ml) Famotidin wurden dann Grenzschichtdicken von 1.1 µm (50 rpm) bis 0.49 µm (250 rpm) erhalten.

[60] Levich (1962) spricht selbst von einer „universal correlation", die von der Reynolds-Zahl unabhängig sei.

- Bei gegebenen Strömungsbedingungen eines Dissolution-Systems entwickeln sich an Solvendum-Oberflächen je individuelle GS. Deren Größen sind von der Oberflächenmorphologie, der Oberflächengeometrie und dem substanzspezifischen Diffusionskoeffizienten des betreffenden Solvendum-Partikels abhängig.

Ableitung des Kombinations-Modells

Zur Beschreibung der LSG kann für ein Film-Modell die modifizierte Noyes-Whitney-Nernst-Brunner-Gleichung dienen:

$$\frac{dC}{dt} = k \cdot (Cs - Ct)$$

mit

$$k = \frac{A \cdot D}{\delta_{HL} \cdot V}$$

also

$$\frac{dC}{dt} = \frac{A \cdot D}{\delta_{HL} \cdot V} \cdot \left(Cs - Ct\right)$$

Da wie gezeigt formuliert werden kann:

$$\delta_{HL} = 2.6 \cdot D^{\frac{1}{3}} \cdot \nu^{\frac{1}{6}} \cdot \sqrt{\frac{L}{U_A}}$$

folgt hieraus:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D^{\frac{2}{3}}}{2.6 \cdot \nu^{\frac{1}{6}} \cdot \left(\frac{L}{U_A}\right)^{\frac{1}{2}}} \cdot \frac{A}{V} \cdot (Cs - Ct)$$

und wir erhalten

$$\frac{dC}{dt} = 0.385 \cdot D^{\frac{2}{3}} \cdot \nu^{-\frac{1}{6}} \cdot \left(\frac{L}{U_A}\right)^{-\frac{1}{2}} \cdot \frac{A}{V} \cdot (Cs - Ct)$$

k ist also nun eine Funktion der charakteristischen Anströmgeschwindigkeit U_A und der bezogenen Lauflänge L auf den Partikeloberflächen eines Solvendums: k (U_A; L).

Wird nun der Wert des natürlichen Logarithmus der zur Zeit t vorliegenden Konzentration Ct gegen die Zeit aufgetragen, so erhält man als Graphen eine Gerade mit der Steigung des Wertes für k, also des Proportionalitätsfaktors der Lösungsgeschwindigkeit.

$$\ln(Cs - C_0) - \ln(Cs - Ct) = k \cdot t$$

k ist durch Lösungsgeschwindigkeits-Tests zu ermitteln und die oben formulierte Hypothese einer experimentellen Überprüfung zugänglich. Die Verwendung der abgeleiteten Beziehung für δ_{HL} zur Kalkulation von Lösungsgeschwindigkeit (LSG) und Massentransfer im Modell von Noyes, Whitney, Nernst und Brunner (NWNB) scheint nach den bisherigen Darlegungen möglich.

Restriktionen des Kombinations-Modells

Ein Problem besteht in der Berechnung der bezogenen Lauflänge L. Diese kann nicht a priori mit dem Partikeldurchmesser identifiziert werden, sondern ist sicherlich um einige Faktoren kleiner. Ferner sind sich bei einem Lösungsgeschwindigkeits-Test auflösende Arzneistoffpartikel nicht im fraglichen Strömungsfeld fixierte Objekte. Sie

bewegen sich vielmehr mit und im Strömungsfeld (Mulder et al. 1998). Entscheidend für die Ausbildung der hydrodynamischen Grenzschicht ist daher die *relative* Anströmgeschwindigkeit U_{Arel}, also die Strömung, die ein Partikel relativ zur Außenströmung erfährt. Diese ist nicht direkt meßbar, und so stellt die Verwendung von U_A nur eine Näherungslösung dar. Es ist davon auszugehen, daß U_{Arel} etwas kleiner als U_A sein wird.

Weitere Modellvoraussetzungen der „convective diffusion theory"

Die Auflösung eines nicht chemisch mit einer Flüssigkeit reagierenden Feststoffes (z.B. eine neutrale organische Verbindung) kann kinetisch dennoch als Interaktion zweier Reaktanden (Solvens und Solvendum) betrachtet werden (Levich 1962, §§ 9, 17)[61]. Für die Auflösung kommt es daher in jedem Falle zu einem Umsatz von Lösungsenergie. Der Ableitung von δ_{HL} liegt aber die Annahme des (kinetischen) Grenzfalles zugrunde, daß nämlich der bloße Transport von Masse von und zur Solvendumoberfläche gegenüber dem energetischen Anteil am Gesamtprozeß des Massentransfers überwiegt. Mit anderen Worten: Ausschließlich der Massentransport bereits gelöster Solvendum-Molekel von und zur Oberfläche limitiert die Lösungsgeschwindigkeit. Ferner geht das Konzept zunächst vom Vorliegen einer laminaren hydrodynamischen Grenzschicht an der Partikel- oder Körperoberfläche aus.

Berechenbarkeit von δ_{HL} in anderen LSG-Systemen?

Es wurde eine Beziehung für die Paddle-Apparatur abgeleitet, um mit dem hierfür resultierenden und über ein Kollektiv von Solvendumpartikeln „gemittelten" δ_{HL} den Massentransfer bei gegebenen Rührgeschwindigkeiten berechnen zu können. Die Vermutung, daß Levich`s Konzept möglicherweise auch auf andere Rührsysteme (z.B. Propeller) übertragbar sein könnte, haben bereits andere Autoren geäußert (Bircumshaw et al. 1952). Mithilfe von LSG-Tests kann man experimentell selbstverständlich lediglich ein „Integral", d.h. die „Summenfunktion" vieler einzelner

[61] Levich nennt diesen Zusammenhang „convective diffusion under conditions of intermediate kinetics".

Grenzschichten an vielen individuellen Partikeln erfassen. Aber auch dann kommt dieser „Summengrenzschicht“ nicht die Bedeutung eines, in Oberflächenregionen von Partikeln, „statisch“ lokalisierten Bereichs zu. Da frei bewegliche Partikel im Fluid neben Translations- auch Rotationsbewegungen erfahren können, sind an den Partikeln ständig zahlreiche individuelle Grenzschichten im Auf- oder Abbau begriffen. „Gemessen“ wird ein Mittel dieses dynamischen Prozesses. Je enger die Partikelverteilung ist und je größer die Substanzeinwaage, desto genauer trifft der gemittelte Wert für δ_{HL} die Wirklichkeit.

5.3 Dimensionslose Charakterisierung des Massentransfers

Die als Hypothese formulierte Verbindung des hydrodynamischen Grenzschichtkonzeptes mit dem Massentransfermodell von Noyes, Whitney, Nernst und Brunner auf der Basis einer einfachen, statischen Plattengrenzschicht kollabierte in folgender Gleichung:

$$\frac{dC}{dt} = 0.385 \cdot D^{\frac{2}{3}} \cdot \nu^{-\frac{1}{6}} \cdot \left(\frac{L}{U_A}\right)^{-\frac{1}{2}} \cdot \frac{A}{V} \cdot (Cs - Ct)$$

Um die Abhängigkeit des Massentransfers von Strömungsparametern einerseits (Reynolds-Zahl) und von Diffusionsparametern andererseits (Schmidt-Zahl oder Prandtl-Zahl) beschreiben zu können, werden dimensionslose Kennzahlen (Gruppen) eingeführt. Die abhängige Größe ist dabei die Sherwood-Zahl (Sh). Sie ist in unserem Fall gegeben durch:

$$Sh = 1 = \frac{k_i \cdot \delta_{HL}}{D}$$

wobei k_i die intrinsische Löungsgeschwindigkeits- oder Massentransfer-Konstante darstellt. Durch arithmetische Umformung erhält man damit:

$$Sh = 0.385 \cdot \delta_{HL} \cdot D^{-\frac{1}{3}} \cdot \nu^{-\frac{1}{6}} \cdot U_A^{\frac{1}{2}} \cdot L^{-\frac{1}{2}}$$

und durch Einführung der Schmidt-Gruppe (Sc) und der Reynolds-Gruppe (Re) folgt nach algebraischer Transformation:

$$\frac{k_i \cdot \delta_{HL}}{D} = 0.385 \cdot \frac{\delta_{HL}}{L} \cdot \left(\frac{\nu}{D}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot \left(\frac{U_A \cdot L}{\nu}\right)^{\frac{1}{2}}$$

oder

$$Sh = 0.385 \cdot \frac{\delta_{HL}}{L} \cdot (Sc)^{\frac{1}{3}} \cdot (Re)^{\frac{1}{2}}$$

Der Massentransfer ist also in stärkerem Maße vom Term der Strömungsgrößen abhängig[62]. Bemerkenswert ist aber die Tatsache, daß die Sherwood-Gruppe in diesem Modell vom Verhältnis der Grenzschichtdicke δ_{HL} und der bezogenen Lauflänge und damit indirekt vom Partikeldurchmesser abhängt. Durch Elimination der Grenzschichtgröße δ_{HL} erhielte man für die intrinsische Massentransfer-Konstante k_i :

$$k_i = 0.385 \cdot \frac{D}{L} \cdot (Sc)^{\frac{1}{3}} \cdot (Re)^{\frac{1}{2}}$$

Eine Schwierigkeit bleibt bestehen. Während im Falle einer „rotating disc"-Apparatur die charakteristische bezogene Lauflänge L identisch ist mit dem Durchmesser bzw. dem Radius der Scheibe, kann in unserem Fall der Partikeldurchmesser (d) nicht a

[62] Die den Massentransfer charakterisierende Sherwood-Zahl (Sh) ist in den meisten Massentransfer-Relationen in stärkerem Maße von der Reynolds-Gruppe (Re) abhängig als von der Schmidt-Gruppe (Sc) (Cussler 1997; Levich 1962; Barker et al. 1960; Harriott 1962; Chang et al. 1991; Dreybrodt et al. 1991; Lehmkuhl et al 1971). Die Schmidt-Gruppe (Sc) charakterisiert den diffusiven Einfluß auf den Massentransfer, die Reynolds-Gruppe (Re) den konvektiven, also den durch die Hydrodynamik bestimmten.

priori mit der charakteristischen bezogenen Lauflänge L identifiziert werden. Dies wäre nur korrekt, wenn die Partikeloberflächen nicht gekrümmt wären ($K_r = 0°$), was natürlich für Sphären qua definitione nicht zutrifft. Mit kleiner werdendem Durchmesser der Partikel nimmt die Krümmung an der Oberfläche der Partikel zu. Damit reduziert sich gleichzeitig auch die zur Verfügung stehende Lauflänge L.
Die mittlere bezogene Lauflänge L errechnet sich zu:

$$L = \frac{(0.385)^2 \cdot D^{\frac{4}{3}} \cdot \nu^{-\frac{1}{3}} \cdot U_A}{(k_i)^2}$$

Ist die mittlere bezogene Lauflänge L dagegen bekannt, so kann man die an den Solvendum-Partikeln wirkende Strömungsgeschwindigkeit der Außenströmung U_A berechnen:

$$U_A = \frac{(k_i)^2 \cdot \nu^{\frac{1}{3}} \cdot L}{(0.385)^2 \cdot D^{\frac{4}{3}}}$$

Massentransfer-Relationen der einschlägigen Literatur

Cussler (1997) gibt für den Fall, daß solide sphärische Partikel frei beweglich sind und dabei erzwungener Konvektion unterliegen, folgende Massentransfer-Relation:

$$Sh = \frac{k_i \cdot d}{D} = 2.0 + 0.6 \cdot \left(\frac{d \cdot U°}{\nu}\right)^{\frac{1}{2}} \cdot (Sc)^{\frac{1}{3}}$$

U° ist die transversale Sphärengeschwindigkeit, d der Partikelradius. Auch hier ist der Massentransfer von der Quadratwurzel der Reynolds-Gruppe, also dem Term, der U° enthält, abhängig.
Für den durch erzwungene Konvektion erzeugten Massentransfer zu Mikropartikeln geben Armenante und Kirwan (Armenante et al. 1989) folgende Beziehung an:

$$Sh = 2.0 + 0.52 \cdot (Re)^{0.52} \cdot (Sc)^{\frac{1}{3}}$$

Der Begriff der „Mikropartikel“ ist den beiden Autoren zufolge kein an den absoluten Abmessungen der Partikel allein orientierter. Vielmehr kommt es auf die Kombination einer ganzen Kette von massentransferrelevanten Parametern an. Diese Kombination aus hydrodynamischen und diffusiven Größen entscheidet letztlich über Mechanismus und Ausmaß des partikulären Massentransfers und der Lösungsgeschwindigkeit. In die Gruppe der hydrodynamischen Parameter, charakterisiert durch die Reynolds-Zahl, gehören vor allem die relative Anströmgeschwindigkeit - durch die (meßbare) „Außenströmung“ approximiert - und die „bezogene“ Lauflänge (L), die mit dem Partikeldurchmesser korreliert. Die „diffusive Gruppe“, gegeben durch die Schmidt-Zahl (Sc), vertritt den Einfluß des stoffspezifischen Diffusionskoeffizienten. Die kinematische Viskosität ist in beiden Gruppen präsent, allerdings mit größerem Gewicht in der Reynolds-Gruppe. Eine Änderung der (kinematischen) Viskosität[63] ν beeinflußt direkt den effektiven Diffusionskoeffizienten D und indirekt gleichzeitig die hydrodynamische Grenzschichtdicke δ_{HL}, die, das wurde bereits demonstriert, in ihrer absoluten Größe auch von D abhängt.
Hixon und Baum (1941) schlagen zur Charakterisierung der Massentransfer-Konstanten k bei Auflösung schwerlöslicher Partikel eine vom Durchmesser d_T des Dissolution-Gefäßes (!) und der Rotationsgeschwindigkeit des Rührwerks (n) abhängige Beziehung vor[64]:

$$\frac{k \cdot d_T}{D} = 2.7 \cdot 10^{-5} \cdot \left(\frac{n \cdot d_T^{\,2} \cdot \rho}{U_A} \right)^{1.4} \cdot \left(\frac{U_A}{D \cdot \rho} \right)^{0.5}$$

[63] Etwa durch Temperatur- oder Dichteänderung, oder durch Zugabe von viskositätsmodifizierenden Agenzien (Glycerin, makromolekulare Lösungen, Salze...).

[64] Nomenklatur und Terminologie wurden im folgenden der hier verwendeten Schreibweise angepaßt.

Diese beansprucht Gültigkeit für (Re)-Zahlen, die kleiner als $6.7 \cdot 10^4$ sind. Voraussetzung ist, daß alle Partikel vollständig suspendiert sind. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß der Massentransfer zu 57 % durch die Existenz von turbulenten Eddies der „Außenströmung“ limitiert wird.

Barker et al. (1960) finden in vollturbulenter Strömung[65] folgende Relation für den Massentransfer:

$$\frac{k \cdot d_T}{D} = 0.02 \cdot (\mathrm{Re})^{0.833} \cdot (\mathrm{Sc})^{0.5}$$

Für Schmidt-Zahlen von 735 bis 62000 konstatieren sie eine von Diffusivität und Partikeldurchmesser unabhängige Massentransfer-Konstante k.

Johnson und Huang (1956) adaptieren das Danckwert-Modell auf den Massentransfer von soliden Partikeln in agitierten Rührsystemen und finden zu einem ähnlichen Zusammenhang:

$$\frac{k \cdot d_T}{D} = \mathrm{Const.} \cdot \left(\frac{n \cdot d_R^2 \cdot \rho}{\eta} \right)^c \cdot \left(\frac{\eta}{D \cdot \rho} \right)^{0.5}$$

Es sind d_R der Durchmesser des Rührwerkzeuges und η die dynamische Viskosität[66]. Die Konstanten (Const. und c) bleiben unbestimmt. Auch hier ist die Schmidt-Zahl mit dem Exponenten 0.5 versehen. Alle untersuchten Fluid-Partikel-Systeme[67] folgten der angegebenen Beziehung.

Harriott (1962) kritisiert Massentransfer-Relationen, die von Rührwerk- oder Tank-Dimensionen gemacht werden als „nicht allgemein gültig“. Stattdessen bevorzugt auch er eine von den Partikelabmessungen abhängige Gleichung:

---

[65] In der Strömung mitgeführte Solvendum-Partikel könnten den Autoren zufolge selbst zur Turbulenz der Strömung beitragen.

[66] Nomenklatur adaptiert

[67] z.B. Benzoesäure-Wasser, Benzoesäure-Aceton, etc.

$$Sh = 2 + 0.6 \cdot (Re)^{0.5} \cdot (Sc)^{0.33}$$

gültig für Re > 1 für den Massentransfer zu einem singulär-fixierten sphärischen Partikel („relative slip velocity“-Theorie).
Chang et al. (1991) beobachteten mit der Viskositätserhöhung durch Makromoleküle (Guar) eine Alteration der Strömungscharakteristik des Dissolution-Mediums bei Lösungsgeschwindigkeitsstudien an Benzoesäure. Für diese nicht-newton`sche Fluide kommen sie zu folgender Korrelation:

$$Sh = 0.029 \cdot (Re) \cdot (Sc)^{\frac{1}{3}}$$

Für newton`sche Fluide finden sie hingegen:

$$Sh = 0.058 \cdot (Re)^{0.89} \cdot (Sc)^{\frac{1}{3}}$$

In beiden Fällen muß jedoch angesichts des Exponenten für (Re) auf turbulente Zustände geschlossen werden. Da aber beide Korrelationen unter sonst gleichen Bedingungen gewonnen wurden (insbesondere trotz identischer Viskosität), deutet sich in den unterschiedlichen Exponenten des Strömungsterms (Re) mit 0.89 bzw. 1 eine unterschiedliche Strömungsmechanik von newton`schen und nicht-newton`schen Fluiden an.
Für Partikel, die unter dem Einfluß erzwungener Konvektion suspendiert sind und die sich in ihrer spezifischen Dichte deutlich von der spezifischen Dichte des Dissolution-Mediums unterscheiden[68], geben Levins et al. (1972) folgenden Zusammenhang für den Massentransfer an:

[68] also einen Dichteunterschied von mehr als 0.3 g/cm^3 aufweisen.

$$\frac{k_i \cdot d}{D} = 2 + 0.44 \cdot \left(\frac{d \cdot U_{Arel}}{\nu}\right)^{\frac{1}{2}} \cdot \left(\frac{\nu}{D}\right)^{0.38}$$

oder

$$Sh = 2 + 0.44 \cdot (Re)^{\frac{1}{2}} \cdot (Sc)^{0.38}$$

k_i gibt den Wert der intrinsischen Massentransfer-Konstanten, D ist der Diffusionskoeffizient, ν charakterisiert die kinematische Viskosität, d bestimmt den Partikeldurchmesser und U_A bzw. U_{Arel} die relative Anströmgeschwindigkeit des strömenden Fluids. Die Autoren arbeiteten u.a. mit Anionenaustauscher-Partikeln[69] von 30.8 bis 593 µm Durchmesser. Mit abnehmendem Partikeldurchmesser nahm dabei die Diffusivität an Bedeutung zu, da die von den Partikeldimensionen abhängige Reynolds-Gruppe (Re) relativ an Einfluß verlor. Dies erklärt auch die reduzierte Sensitivität kleinerer Partikel gegen Veränderungen der Agitation.
Auf Grundlage strömungsmechanischer Berechnungen gelangt Batchelor (1980) zu folgender Massentransfer-Relation[70]:

$$Sh = 0.69 \cdot (Re)^{\frac{1}{2}} \cdot (Sc)^{\frac{1}{3}}$$

Vergleicht man diesen Ausdruck mit dem von Armenante vorgeschlagenen, so unterscheiden sich beide lediglich im numerischen Term „2“, der dem „asymptotischen molekularen Diffusionsbeitrag“ (Armenante et al. 1989) Rechnung trägt. Vergleicht man Batchelors Formel mit der in dieser Arbeit auf Grundlage des Grenzschicht-Konzeptes postulierten Beziehung, dann besteht der Unterschied in der fehlenden Abhängigkeit des Batchelor-Terms von der bezogenen Lauflänge L. Das ist auch verständlich, denn Batchelors Konzept basiert nicht auf klassischen

---

[69] Diese haben den Vorteil, daß sie nicht zu Agglomeration neigen und außerdem in Form und Größe gut zu charakterisieren sind.

[70] der hier verwendeten Schreibweise angepaßt.

grenzschichttheoretischen Annahmen. Vielmehr setzt auch er eine große Peclet-Zahl voraus (Pe>>1), geht aber trotz turbulenter Außenströmung von sehr kleinen Reynolds-Zahlen in unmittelbarer Umgebung der exponierten sphärischen Partikel aus (Batchelor 1980).

Zusammenfassung der Korrelationen zum Massentransfer

Es zeichnet sich ein allgemeines Korrelativ zur Beschreibung des Massentransfers und der Lösungsgeschwindigkeit von Partikeln unter erzwungener Konvektion in gerührten geschlossenen Systemen[71] ab.

$$Sh = \alpha + \beta \cdot (Re)^{\gamma} \cdot (Sc)^{\delta}$$

Wird ein „asymptotischer molekulardiffusiver Beitrag“[72] zum Massentransfer berücksichtigt, dann erhält (α) den Wert (2) (Armenante et al. 1989; Cussler 1997; Harriott 1962; Levins et al. 1972). Dieser Beitrag ist bei sehr kleinen Partikeln („Mikropartikeln“) zu berücksichtigen, kann aber dort entfallen, wo die Auflösungskinetik größerer Partikel beschrieben werden soll.

Über den Wert des Koeffizienten (β) herrscht in engen Grenzen Einigkeit. Er variiert von 0.385 (diese Arbeit) zu 0.44 (Levins et al. 1972), über 0.52 (Armenante et al. 1989) bis 0.6 (Harriott 1962; Cussler 1997; Levich 1962) bzw. 0.69 (Batchelor 1980). Einzig Barker et al. (1960) fallen mit 0.02 ebenso aus dem Vergleich wie Chang et al. (1991) mit 0.058. Letztere arbeiteten mit viskosen Systemen, erstere hatten wahrscheinlich Probleme, die Partikel vollständig und permanent im Fluid zu suspendieren (vgl. Harriott 1962).

Der Exponent (γ) wird von allen genannten Autoren einhellig auf 0.5 bestimmt (so auch von Hixon et al. 1941; Johnson et al. 1956). Ausnahme sind auch hier wieder Barker et al. (1960) mit 0.833 und Chang et al. (1991) mit 0.89. Da die genannten

[71] Also z.B. der offizinellen Paddle-Apparatur nach Ph. Eur. 1997, USP 23 u.a. Pharmakopöen.

[72] Wir schließen uns der Terminologie von Armenante und Kirwan (1989) an. Dort heißt es „asymptotic molecular diffusion contribution“ (p. 2785).

Autoren in vollturbulenten Systemen arbeiteten, wird ein Exponent nahe dem Wert 1 verständlich.

Der Exponent (δ) schließlich wird von allen Autoren mit Ausnahme von Barker et al. (1960) mit dem Wert (1/3) angegeben[73].

5.4 Rotationsgeschwindigkeit und Massentransfer

Für Rührsysteme (z.B. für die Paddle-Apparatur) wurde empirisch vielfach ein Zusammenhang zwischen Rotationsgeschwindigkeit[74] (ω) und intrinsischer Lösungsgeschwindigkeits- oder Massentransfer-Konstante k_i folgender Art festgestellt (z.B. Johnson und Huang 1956, Dreybrodt et al. 1991):

$$k_i = a \cdot (\omega)^p$$

a und p sind Konstanten, p ist modellabhängig. Unterliegt die LSG vorwiegend der Reaktionskontrolle, strebt p gegen den Wert 0.

[73] Abgesehen von der geringfügigen Variation (δ=0.38) bei Levins et al. (1972). Diese vernachlässigbare Abweichung ist aus der Synopse und globalen Regression zahlreicher, verschiedenen Experimenten entstammenden Daten zu erklären.

[74] ausgedrückt z.B. als rpm = revolutions per minute, also ($min.^{-1}$).

Ist der Massentransfer vorwiegend transportkontrolliert[75], liegt p zwischen 0.5 und 1.0. In laminaren Strömungsverhältnissen ist p=0.5. Strebt der Wert von p gegen 1, so wird dies als Anzeichen für turbulente Strömungsverhältnisse gewertet (Ramtoola et al. 1988, Bircumshaw et al. 1952, Plummer et al. 1976, Herman et al. 1985, Levich 1962 § 25).

5.5 Prognose der Lösungsgeschwindigkeit

Läßt sich die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) eines Arzneistoffes a priori berechnen? Eine solche prospektive Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit hätte den Vorteil, daß die Anzahl auszuführender LSG-Tests drastisch reduziert werden könnte. Die Entwicklung v.a. fester oraler Arzneiformen würde sich beschleunigen. Bei Durchführung von Auflösungs-Tests mit Arzneiformen könnten die Einflüsse von Hilfsstoffen und Prozeß-Parametern auf Freisetzung und LSG des Arzneistoffes isoliert werden. Eine Prognose der LSG kann, wie der Gang der weiteren Untersuchung zeigen wird, durch eine prospektive Kalkulation der hydrodynamischen Grenzschichten mithilfe des Kombinations-Modelles erfolgen. Hierzu ist jedoch die Kenntnis der tatsächlichen Strömungsgeschwindigkeiten (U_A) des Auflöse-Mediums vonnöten. Die hierfür notwendigen Daten werden für die kompendiale Paddle- und die Basket-Apparatur im Rahmen dieser Abhandlung geliefert (vgl. die Ausführungen zur Ultraschall-Puls-Echo-Methode, 11). Am Beispiel der Auflösung je eines gasförmigen (Luftsauerstoff) und eines festen (Felodipin) Solvendums wird die Hypothese von der Prognostizierbarkeit der Lösungsgeschwindigkeit überprüft werden.
Könnte ferner über hydrodynamisch unter gleichen Bedingungen absolvierte LSG-Tests chemisch ähnlicher Arzneistoffe auf die LSG-Konstante k_i vergleichbarer Arzneistoffe geschlossen werden? Die absolute Größe der hydrodynamischen Grenzschicht von Solvendum-Partikeln verschiedener Substanzen ist selbst abhängig

[75] Van Name et al. (1910) fanden z.B. in einer gemischten Reaktion bei Auflösung von Metallen in Iodidlösungen bei 25°C und 35°C für p=0.8. Harriott (1962) fand beispielsweise für Partikel ab einer Größe von 15 µm, daß der Massentransferkoeffizient proportional mit der Quadratwurzel der Rührgeschwindigkeit anstieg (p=0.5). Dies bedeutet, daß die Grenzschichtdicke entsprechend abnehmen mußte. Für Partikel, kleiner als 15 µm, fand Harriott jedoch eine Abhängigkeit von der Kubikwurzel der Rotationsgeschwindigkeit (p=0.3).

vom Diffusionskoeffizienten D der betreffenden Substanz (Grijseels et al. 1981). D nämlich bestimmt als Stoffeigenschaft letztlich ceteris paribus die absolute Dicke der Grenzschicht unter gegebenen Strömungsverhältnissen bei identischen Partikelgrößen, aber unterschiedlicher chemischer Natur der betreffenden Substanz. Durch Messung der Grenzschichtdicke von Partikeln eines Arzneistoffes in Abhängigkeit von der Strömungsgeschwindigkeit[76] ist es daher nicht ohne weiteres möglich, die erhaltene Korrelation zur Lösungsgeschwindigkeit auf andere Arzneistoffe zu übertragen. Ist der Zusammenhang zwischen LSG und der strömungsabhängigen Grenzschichtdicke aber für einen bestimmten Arzneistoff bekannt, so könnte die LSG eines anderen Arzneistoffes mit vergleichbaren Eigenschaften unter ähnlichen strömungsmechanischen Bedingungen abgeschätzt werden.
Fazit: Eine Prognose der LSG kann prinzipiell durch eine prospektive Kalkulation der hydrodynamischen Grenzschichten erfolgen. Hierzu ist jedoch die Kenntnis der tatsächlichen Strömungsgeschwindigkeiten (U_A) des Auflöse-Mediums vonnöten.

5.6 Energie-Eintrag und Hydrodynamik

5.6.1 Fluidmassenspezifischer Energie-Eintrag

Die Strömungsverhältnisse in einem geschlossenen Auflösungs-System hängen ihrerseits u.a. auch von der Energiemenge ab, die in das System eingetragen wird, und ebenso von der Art ihrer „Verteilung“ im System. Jede Veränderung des hydrodynamischen Systems, die zu einer besseren Energiedissipation im Auflösungs-Gefäß führt, führt auch zu einer gesteigerten Lösungsgeschwindigkeit der dem Auflösungs-System exponierten Arzneistoffe. Wird nun die Energiedissipation als Energieeintrag pro Fluidmasseneinheit angegeben, so wird die Art des Energie-Eintrages durch die Spezifität des Auflöse-Gefäßes, des Rührwerkes oder dessen Position unerheblich. Dieses Vorgehen gestattet einen Vergleich mit anderen hydrodynamischen Systemen (Levins et al. 1972). Nach Plummer et al. (1976, App. B)

[76] z.B. als Funktion der angelegten Rührgeschwindigkeit einer LSG-Testapparatur.

errechnet sich der Wert für den fluidmassenspezifischen[77] Energie-Eintrag ε für Rührblatt-Systeme nach folgender Beziehung:

$$\varepsilon = \frac{p \cdot I^5 \cdot \omega^3}{V}$$

ε ist der auf die Fluidmasse bezogene Energie-Eintrag ins System[78], ω die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührwerks, I dessen mittlerer Durchmesser, p eine modellabhängige Konstante und V ist das verwendete Fluidvolumen im Dissolutionvessel. ε ist erwartungsgemäß sehr stark von der Rotationsgeschwindigkeit und der Dimension des Rührblattes I abhängig.

5.6.2 Energie-Eintrag bei der Paddle-Apparatur

Die unter verschiedenen Rotationsraten (ω) und Strömungszuständen (laminare und vollturbulente Strömung) resultierenden Energie-Einträge sollen nun für die Paddle-Apparatur berechnet werden (Tab.5.1). Im Falle einer laminaren Strömung ist p=0.5, im Falle einer vollturbulenten Strömung ist p=1.0. Die geometrischen Abmessungen des Rührblattes (hier des Paddles) der verwendeten Dissolution-Testapparatur DT 6 waren (MW±SD; n=6) folgende: Die minimale Breite betrug 4.20 ± 0.05 cm, die maximale Breite 7.45 ± 0.05 cm und die Höhe des Paddles 1.90 ± 0.05 cm. Der Längsdurchmesser des Paddles in halber Höhe betrug 5.83 cm. Bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests in der Paddle-Apparatur gelangt man mit Füllungsgraden von 900 ml und 500 ml und einem mittleren Paddle-Durchmesser von I = 5.83 cm somit zu den nachfolgend tabellierten - auf die Fluidmasse[79] bezogenen - Energieeinträgen ε. Der fluidmassenspezifische Energie-Eintrag beim Paddle steigt exponentiell in Abhängigkeit von der Rotationsgeschwindigkeit ω.

---

[77] „power input per unit mass of fluid“ oder „turbulent energy dissipation rate per unit mass of fluid“

[78] Dimension: (Länge^2 x Zeit^{-3})

[79] näherungsweise wurde bei den Berechnungen eine Dichte von 1 g/cm^3 zugrundegelegt.

Bei Annahme eines vollturbulenten Zustands verläuft der Anstieg rascher als unter Annahme einer laminaren Außenströmung.

Tab.5.1: Fluidmassenspezifische Energie-Einträge (ε) für die offizinelle Paddle-Apparatur bei einem Füllungsgrad von 900 ml und 500 ml unter verschiedenen Rotationsraten (ω).

(ω)	900 ml		500 ml	
	LS	TS	LS	TS
(rpm)	ε (cm^2/s^3)	ε (cm^2/s^3)	ε (cm^2/s^3)	ε (cm^2/s^3)
25	0.27	0.54	0.49	0.97
50	2.17	4.33	3.90	7.79
75	7.31	14.62	13.15	26.31
100	17.32	34.64	31.18	62.36
125	33.83	67.66	60.90	121.79
150	58.46	116.92	105.23	210.46
175	92.83	185.67	167.10	334.20
200	138.57	277.15	249.43	498.87

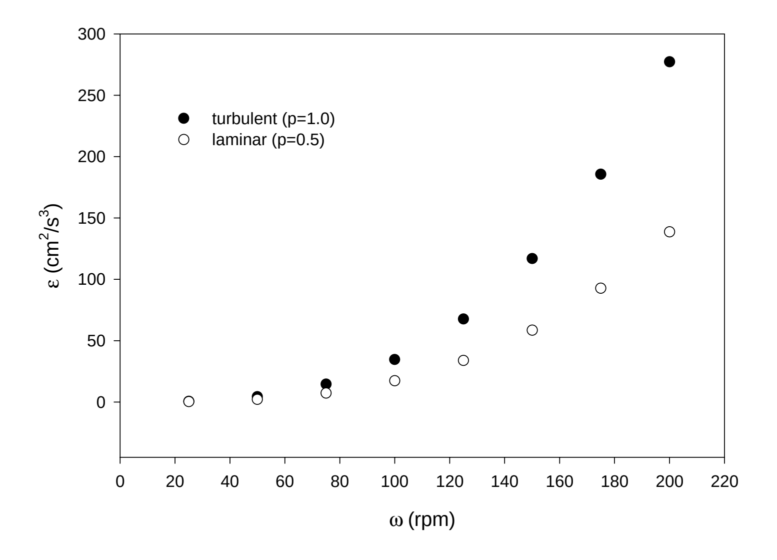
Legende

LS=Laminare Strömung (p=0.5), TS=Vollturbulente Strömung (p=1.0)

Unter Annahme einer laminaren Außenströmung (p=0.5) erhält man bei einem Fluidvolumen von 900 ml für $\varepsilon = 2*10^{-5} (\omega)^3$. Unter dem Postulat einer vollturbulenten Strömung gelangt man bei identischem Füllungsgrad mit p=1 zu $\varepsilon = 3*10^{-5} (\omega)^3$. Mit 500 ml resultiert unter Voraussetzung einer laminaren Außenströmung für $\varepsilon = 3*10^{-5} (\omega)^3$, bei vollturbulenter Strömung ergibt sich ein Zusammenhang von Rotationsgeschwindigkeit und fluidmassenspezifischem Energie-Eintrag nach $\varepsilon = 6*10^{-5} (\omega)^3$. Die Annahme eines laminaren Zustandes bei einem Füllungsgrad von 500 ml impliziert also in etwa dieselben Verhältnisse wie sie bei Annahme eines vollturbulenten Zustandes und einem Füllungsgrad von 900 ml vorlägen. Die folgende Abbildung skizziert den Verlauf des Anstiegs der fluidmassenspezifischen Energieeinträge für die offizinelle Paddle-Apparatur. Die tatsächlich bei den betreffenden Rotationsraten in 900 ml eingetragenen Energiemengen liegen

zwischen den beiden Kurven (Fig. 5.1). Diese repräsentieren die Extremfälle eines vollturbulenten (p=1.0) und eines vollständig laminaren Zustands (p=0.5).

Fig. 5.1: Anstieg der fluidmassenspezifischen Energie-Einträge für die offizinelle Paddle-Apparatur bei einem Füllungsgrad von 900 ml.



Fazit:

1. Art und Menge des Energie-Eintrags beeinflussen in geschlossenen Auflösungs-Systemen deren Hydrodynamik. Den fluidmassenspezifischen Energie-Eintrag zu charakterisieren bedeutet, einen Teilaspekt der Hydrodynamik eines Auflösungs-Systems zu beleuchten.
2. Bei einer gegebenen Rotationsgeschwindigkeit (ω) ist der Energie-Eintrag unter Gebrauch einer geringeren Fluidmasse größer. Die „Hydrodynamik" wäre also bei Ausführung von LSG-Tests mit 500 ml z.B. stärker ausgeprägt und heftiger wirksam als ceteris paribus bei Beschickung der Auflösungs-Gefäße mit 900 ml.

5.7 Exkurs: Das „Mikropartikel-Problem“

5.7.1 Problemdarstellung

Sehr oft neigen mikronisierte Arzneistoffe infolge ausgeprägter interpartikulärer Attraktion zu besonders starker Agglomeration. Die oberflächenspezifische Lösungsgeschwindigkeit wird durch diesen Vorgang artifiziell reduziert. Gelingt es hingegen, die Arzneistoff-Partikel vollständig im Solvens-Medium zu dispergieren, dann tritt häufig ein gegenläufiger Effekt in Erscheinung: Die oberflächenspezifische Lösungsgeschwindigkeit ist signifikant erhöht, die Massentransfer-Raten der Mikropartikel sind höher als erwartet. So wurde vielfach beobachtet, daß die oberflächenspezifische[80] Lösungsgeschwindigkeit (G) von mikronisierten Arzneistoffen ceteris paribus höher ist als bei grob-kristallinem Material gleicher Substanz (Anderberg et al. 1988; Bisrat et al. 1988). Da jedoch die Lösungsgeschwindigkeit nach der Beziehung von Noyes, Whitney, Nernst und Brunner (NWNB) der zur Auflösung zur Verfügung stehenden Oberfläche proportional ist, sollte also die um die spezifische Oberfläche korrigierte Lösungsgeschwindigkeit einen von der Partikelgröße unabhängigen konstanten Wert annehmen. Das scheint bei mikronisierten Partikeln aber nicht der Fall zu sein. Der nachfolgende Abschnitt enthält einen Beitrag zur Diskussion dieses als „Mikropartikel-Problem“ angesprochenen Phänomens.

Was sind Mikropartikel?

Mikropartikel sind zunächst solche Partikel, deren Größenordnung sich im µm-Bereich bewegt. Erhöhte Massentransfer-Raten sind bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests (LSG-Tests) meist bei Partikeln < 30 µm beobachtet worden. Eine auf unterschiedliche hydrodynamische Systeme übertragbare Definition von Mikropartikeln ist durch die „Längenskala von Kolmogoroff“ gewonnen.

[80] also die um die spezifische Oberfläche korrigierte Lösungsgeschwindigkeit, auch „intrinsische LSG“ genannt.

Mikropartikel und „Längenskala von Kolmogoroff"

Es wird angenommen, daß die Partikel kleiner sind als die kleinsten in der Strömung vorhandenen turbulent-wirksamen „Eddies" (Batchelor 1980; Armenante at al. 1989). Dieses Postulat stellt ein auf das jeweilige hydrodynamische System bezogene Kriterium für „Mikropartikel" dar. Es heißt „Längenskala von Kolmogoroff" und soll hier mit ϕ bezeichnet werden. Es gilt dann für diese Längenskala[81] und für „Mikropartikel", also Solvendum-Partikel der Größe d:

$$d << \left(\frac{\nu^3}{\varepsilon}\right)^{\frac{1}{4}} = \phi$$

ε ist der auf die Fluidmasse bezogene Energieeintrag und ν die kinematische Viskosität. Solche Partikel sind also in einem gegebenen hydrodynamischen System stets kleiner als die kleinsten in der Strömung vorhandenen „Eddies".

Berechnung der „Längenskala von Kolmogoroff"

Am Beispiel des in dieser Arbeit verwendeten Felodipins soll die Längenskala von Kolmogoroff berechnet werden. Für das System aus Felodipinpartikeln und LSG-Medium[82] soll die Grenzpartikelgröße für das Kriterium „Mikropartikel" nach der Längenskala von Kolmogoroff festgesetzt werden. Die dynamische Viskosität des Wassers (η_W) beträgt bei 37 °C 0.6915 cP und seine Dichte 0.9923 g/cm^3 (Lide et al. 1997). Dann ergibt sich für die kinematische Viskosität von Wasser bei 37 °C ein Wert von 0.6969*10^{-2} (cm^2/s) und wir erhalten unter verschiedenen Rührgeschwindigkeiten die nachfolgende Zusammenstellung. Die Tabelle (5.2) gibt Auskunft darüber, unterhalb welcher Partikelgröße im gegebenen hydrodynamischen System von Felodipin und hydroalkoholischem LSG-Medium in der offizinellen Paddle-Apparatur von „Mikropartikeln" die Rede sein kann.

[81] mit der Dimension einer (Länge)

[82] Die Begriffe „Lösungsgeschwindigkeit" und „Dissolution" werden synonym gebraucht.

Tab.5.2: Grenzpartikelgrößen d (µm) für Felodipin in Ethanol 20% bei Gebrauch der offizinellen Paddle-Apparatur (37 °C, 900 ml)

Rotationsrate (ω)	**Grenzpartikelgröße d (µm)**	
(rpm)	Laminare Strömung (p=0.5)	Vollturbulente Strömung (p=1.0)
25	334.4	281.2
50	198.8	167.2
75	146.7	123.4
100	118.2	99.4
125	100.0	84.1
150	87.2	73.4
175	77.7	65.3
200	70.3	59.1

Aufgrund des geringen Energieeintrags bei der Paddle-Apparatur ergeben sich nach dieser Definition relativ große „Mikropartikel“. Es ist durchaus nicht ungewöhnlich, auch Partikel mit Abmessungen > 100 µm als Mikropartikel zu klassifizieren (Armenante et al. 1989)[83]. Freilich wird dieser Beitrag bei solch „großen“ Mikropartikeln in seiner Bedeutung meist durch den hydrodynamischen Einfluß der Reynolds-Gruppe überlagert.

Fazit: Die hier verwendeten mikronisierten Felodipin-Partikel mit einem medianen Durchmesser von 3 µm fallen bei allen Konstellationen unter die systematische Definition der Mikropartikel nach Kolmogoroff[84]. Das in dieser Arbeit als „grob-kristallin“ qualifizierte Felodipin-Partikelkollektiv besitzt einen medianen Durchmesser von 236 µm. Es kann daher unter keiner Rotationsrate und keiner möglichen Strömungsbedingung (mit Ausnahme von 25 rpm) als Kollektiv von „Mikropartikeln“ klassifiziert werden.

[83] Damit ist nichts anderes ausgesagt, als daß auch bei diesen der Massentransfer zu einem Teil durch den Beitrag der „asymptotic molecular diffusion“ erreicht wird. Der Begriff der „asymptotic molecular diffusion“ wird später erläutert werden.

[84] Dies allerdings nur, soweit sie nicht agglomerieren.

5.7.2 Erhöhter Massentransfer an Mikropartikeln

Neuere Arbeiten zur Problematik

Die Beobachtung erhöhter Massentransfer-Raten bei Mikropartikeln wurde an zahlreichen schwer wasserlöslichen Arzneistoffen verifiziert, z.B. für Felodipin (Anderberg et al. 1988), Griseofulvin und Oxazepam (Bisrat et al. 1992), Digoxin (Bisrat et al. 1988), Glibenclamid und Bariumsulfat (Mosharraf et al. 1995). Es konnte ferner gezeigt werden, daß die oberflächenspezifische Lösungsgeschwindigkeit (G) bei Partikelgrößen < 5 µm nicht gegen eine Veränderung der Rührgeschwindigkeit empfindlich ist, obgleich derselbe Arzneistoff bei Partikeldimensionen von 25 bis 35 µm auf Veränderungen der Agitation sensibel reagiert (Bisrat et al. 1988). Diese mangelnde Sensitivität der Lösungsgeschwindigkeit bei Partikeln < 5 µm wurde auch von Newton et al. (1984) konstatiert. Dies beobachtet man auch dann, wenn die oberflächenspezifische Lösungsgeschwindigkeit (G) mit der jeweiligen Löslichkeit C_s der verschiedenen Solvendum-Arzneistoffe korrigiert, also der Quotient G/C_s gebildet wird (Bisrat et al. 1988; Mosharraf et al. 1995). Dies zeigt deutlich, daß der beobachtete Effekt von der chemischen Natur des Solvendums unabhängig ist. Diese Feststellung wird z.B. auch durch eine Arbeit von Muhammad et al. (1983) impliziert. Die Autoren untersuchten den Einfluß der Löslichkeit auf die Lösungsgeschwindigkeit verschiedener Fraktionen von Acetylsalicylsäurepartikeln. Dabei stellten sie sogar im Falle dieses leicht-wasserlöslichen Arzneistoffes fest, daß der Mechanismus der Auflösung bei Partikeln > 45 µm ein anderer sein müsse als der bei kleineren Partikeln[85].

[85] Die Autoren verwendeten allerdings ein komplexes Auflösungssystem (Freisetzung aus Weichgelatinekapseln bei verschiedenen pH-Werten), das die Aussagekraft der Resultate im Hinblick auf die involvierte Auflösungskinetik beschränkt.

Ältere Arbeiten zur Problematik

Das beschriebene Phänomen ist nicht neu. Bereits 1931 fand Paul Roller (Roller 1931) bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Gips und Anhydrit-Partikeln[86] bei 470 rpm, daß die oberflächenspezifische Lösungsgeschwindigkeit bei Reduktion der Partikelgrößen[87] unter 25 µm signifikant ansteigt. Sie erreichte ein Maximum bei 2.8 µm und betrug bei dieser Partikelgröße das 17.6-fache der oberflächenspezifischen Lösungsgeschwindigkeit bei 25 µm. Bei 1.96 µm war sie noch um den Faktor 11.6 erhöht[88]. In einer weiteren Arbeit[89] (Roller 1932) konstatiert Roller, daß eine Nernst`sche Grenzschicht, wenn sie denn existiere, in ihrer absoluten Größe bei Partikeln < 50 µm vom Partikelradius (und der Rührgeschwindigkeit) abhängig sein müsse. Die gemessenen oberflächenspezifischen Lösungsgeschwindigkeiten vordispergierter Anhydritpartikel betrugen für 8 µm das 3.6-fache, für 2 µm das 7.2-fache und für 1 µm das 10.2-fache der Werte für Partikel von 50 µm Größe. Für die beschriebenen Partikelgrößen errechnet Roller eine Dicke des „Nernst-Films" von 0.2 µm. Dieses Verhalten wurde bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit schwerlöslichen Metalloxiden (Al, Zr, Th) bestätigt. Podszus (1917) demonstrierte an Partikeln < 3 µm, daß die *initiale* Lösungsgeschwindigkeit der kleinsten Partikel (~ 0.1 µm) überproportional groß ist.

[86] Die Löslichkeit des natürlichen kristallinen Anhydrit in Wasser betrug 2.98 mg/ml $CaSO_4$ bei 20 °C, die des Gipses 2.04 mg/ml $CaSO_4$. Roller arbeitete konduktometrisch bei 20°C.

[87] Maßzahl war der „surface mean diameter" d_s. Dies ist der repräsentative Durchmesser eines Partikels, das die gleiche spezifische Oberfläche aufweist, wie das gesamte Partikelkollektiv im Durchschnitt: $d_s = \Sigma d^3/\Sigma d^2$.

[88] Das erneute Abnehmen der oberflächenspezifischen LGS-Rate unter 2.8 µm wird später dem Auftreten erhöhter Aggregation und Agglomeration zugeschrieben (Roller 1932). Deshalb ist es bei Durchführung von Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit mikronisiertem Material wichtig, die Partikel vorzubenetzen und zu dispergieren.

[89] Roller benutzte für seine LSG-Experimente in Wasser ein flachbödiges Becherglas (~830 cm^3) und ein Paddle mit Durchmesser 3 cm, welches hier mit 130 rpm rotierte. Die Konzentration an Gelöstem wurde bei 20°C konduktometrisch bestimmt.

5.7.3 Erklärungsversuche für das „Mikropartikel-Problem“

Reduktion der Diffusions-Grenzschicht

Die Autoren, die sich in den letzten Jahren mit der Problematik des gesteigerten Massentransfers von Mikropartikeln auseinandergesetzt haben (Bisrat et al. 1988, Bisrat et al. 1992), kamen zu folgender Erklärung des Phänomens: Eine Abnahme der sog. „bezogenen Lauflänge“[90] wäre bei kleinen Partikeln in ihrer Wirkung bedeutender als eine gleichsinnige Reduktion der Anströmgeschwindigkeit U (so auch Niebergall et al. 1963).

$$\delta = K \cdot \sqrt{\frac{L}{U}}$$

Unter vereinfachter Adaption der Prandtl`schen Plattengrenzschicht-Theorie kommen die Autoren dann zu der Schlußfolgerung, daß der Netto-Effekt des geschilderten Vorgangs eine Abnahme der resultierenden (apparenten) Diffusionsgrenzschicht δ und damit eine Steigerung des oberflächenspezifischen Massentransfers sei. Dagegen ließe sich aber einwenden, daß unterhalb von 15 µm bzw. unterhalb von 5 µm der oberflächenspezifische Massentransfer nicht mehr von der die hydrodynamische Grenzschicht maßgeblich beeinflussenden „äußeren“ Agitation abhängig ist (Harriott 1962 und selbst Bisrat et al. 1988)[91]. Harriott konstatiert beispielsweise, daß die Relativgeschwindigkeit („slip velocity“) eines Partikels zum umgebenden Fluid bei Abnahme der Partikelgröße (oder der Dichtedifferenz) ebenfalls stark abnehmen müsse. Dies stellt er für viele Partikel < 20 µm fest. Da die oberflächenspezifischen Massentransferkoeffizienten aber gerade dann zu steigen beginnen, müssen andere Prozesse involviert sein (Harriott 1962). All dies deutet darauf hin, daß die Verhältnisse hier nach einer anderen Erklärung verlangen. Auch kann durch die

[90] Die Terminologie wurde der hier verwendeten angepaßt.

[91] Aus der Arbeit von Bisrat et al. (1992) geht beispielsweise auch hervor, daß Partikel einer Größe < 5 µm nur noch halb so empfindlich gegen eine Erhöhung der Medien-Viskosität sind, wie Partikel der Größe 25 bis 35 µm.

Autoren selbst nicht begründet werden, warum die hydrodynamische Grenzschicht gerade bei dieser Partikelgröße (3 bis 5 µm) abrupt abnehmen soll.

Spezifische Rauhigkeit und „Fehlstellen“

Die spezifische Rauhigkeit, also die auf die Oberfläche bezogene Dichte an Irregularitäten, Kavationen, Kanten etc. nimmt mit abnehmendem Partikeldurchmesser zu. Dreybrodt et al. (1991) geben durch ihre Arbeiten zur Lösungsgeschwindigkeit und Präzipitation von Calcit einen Hinweis darauf, daß bei Mikropartikeln aufgrund der erhöhten spezifischen Rauhigkeit die laminare Diffusionsgrenzschicht ab 10 bis 5 µm in eine turbulente übergehen könnte. Die Oberflächenrauhigkeit wächst im Verhältnis zur bezogenen Lauflänge L stark an (Plummer et al. 1976)[92]. Die damit plötzlich auftretende viskose Unterschicht ist deutlich kleiner als die laminare Diffusionsgrenzschicht. Der Massentransfer wäre signifikant gesteigert. Ähnlich argumentiert Roller. Er schreibt den Anstieg der oberflächenspezifischen Lösungsgeschwindigkeit nicht einer möglichen Reduktion der Grenzschicht zu, sondern einer *oberflächenspezifischen* Zunahme an „edges and corners“, also einer Zunahme an Irregularitäten und „aktiven Zentren“ bei Mikropartikeln (Roller 1932). Wird die oberflächenspezifische Lösungsgeschwindigkeit mit G und die exponierte Oberfläche eines Partikels mit A bezeichnet, so leitet er für die von ihm untersuchten Partikel folgende Beziehung her: $G \sim A^n$. Für ein 8 µm-Partikel sei n=1, dann errechnete Roller für 5.9 µm-Partikel n=1.13, und für 1.1 µm-Partikel n=1.51. Ferner werden bei mikronisierten Arzneistoffen in einem Lösungsgeschwindigkeits-Test gleichzeitig mehr „Fehlstellen“ (Kristalldefekte, Fremdatom-Einschlüsse im Gitter) pro eingewogener Masse an das Medium exponiert. Die „Fehlstellendichte“ ist größer. Daher wäre zu erwarten, daß die *initiale* Lösungsgeschwindigkeit ebenfalls gesteigert ist. Andererseits jedoch berichten z.B. Mosharraf et al. (1995) für verschiedene mikronisierte Partikel *gleicher* Größe (~3 µm) von einer Abnahme der Lösungsgeschwindigkeit bei zunehmender Irregularität der Partikeloberflächen. Die Theorie der „Fehlstellen“ überzeugt also nicht vollständig.

[92] Die Autoren verwendeten Partikel > 44 µm.

Löslichkeitserhöhung

In einem Kollektiv von mikronisierten Partikeln, deren mittlerer Durchmesser kleiner als z.B. 3 µm ist, liegen schon zu Beginn eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests relativ viele Partikel unter 1 µm Durchmesser vor. Daher könnte sich hier die Löslichkeitserhöhung über die Sättigungslöslichkeit eines stabilen „makropartikulären" Systems ($C_s°$) hinaus nach dem Gesetz von Ostwald, Freundlich und Kelvin auswirken:

$$C_s^* = C_s° \cdot e^{\frac{4 \cdot M \cdot \Gamma}{R \cdot T \cdot \rho \cdot d}}$$

Der dimensionslose Exponentialterm beinhaltet neben dem Molekulargewicht M, der allgemeinen Gaskonstante R, der Temperatur T, der Dichte ρ und der Grenzflächenspannung Γ auch den Partikeldurchmesser d im Nenner. Eine Reduktion des Partikeldurchmessers führt also zur Erhöhung der Sättigungslöslichkeit. Dieser Effekt ist besonders ausgeprägt, wenn die Grenzflächenspannung Γ sehr hoch ist, also z.B. bei schwer benetzbaren Arzneistoffen wie etwa Felodipin. Die Abhängigkeit der Sättigungslöslichkeit von der Partikel- oder Korngröße wurde vielfach untersucht. Während Dundon et al. (1923a) den löslichkeitssteigernden Effekt bei Calciumsulfaten (0.5 µm-Partikel) vor allem Dehydratationsprozessen oder veränderten Grenzflächenenergien (1923b) zuschreiben, sehen andere Autoren einen konduktometrisch nachweisbaren Effekt der Korngrößen-Reduktion (Hulett 1901; Hulett 1904). Für Gipspartikel bei 25°C registrierte Hulett (1901) einen Löslichkeitsanstieg um 19 % bei Verkleinerung der Partikel von 2 µm auf 0.3 µm. Bei Bariumsulfat betrug der Löslichkeitsanstieg 83 %, wenn die Partikelgröße von 1.8 µm auf 0.1 µm reduziert wurde und für Quecksilberoxid fand er bei Reduktion der Partikelgröße von 20-30 µm auf 0.1 µm einen 300 %-igen Löslichkeitsanstieg. Andererseits jedoch ist eine Erhöhung des Lösungsdruckes aufgrund des Gesetzes von Ostwald, Freundlich und Kelvin zumeist nur für sehr kleine Partikel unter 1 µm von gravierender Bedeutung. Armenante et al. (1989) gehen beispielsweise für die von ihnen verwendeten 4 µm und 1.3 µm AgCl-Kristalle von einer Löslichkeitszunahme

von unter 1 % aus -verglichen mit entsprechenden „Makropartikeln“ derselben AgCl-Kristalle.

Lösungsvorschlag für das „Mikropartikel-Problem“

Auf der Grundlage der Überlegungen und Resultate von Batchelor (1980) und Armenante et al. (1989) soll an dieser Stelle ein eigener Lösungsvorschlag für das „Mikropartikel-Problem“ vorgestellt werden.
Sehr kleine Partikel, „Mikropartikel“, erreichen irgendwann im Verlauf ihrer Auflösung eine Dimension, bei der sie sich quasi den „makroskopischen“ strömungsmechanischen Gesetzen entziehen. Sie werden so klein, daß sie zusätzlich und unabhängig von den Bedingungen der „äußeren“ Strömung ein eigenes hydrodynamisches „Mikroklima“ bilden. Batchelor spricht in diesem Zusammenhang von „ambient motion of the fluid“ (Batchelor 1980). So unterliegen z.B. solide Partikel der Brown`schen Bewegung bereits ab 1 µm Durchmesser (Fage et al. 1932). Solch kleine Partikeln führen Translations- und Rotationsbewegungen aus (Batchelor 1980). Zwar kompensieren sich die unterschiedlich gerichteten Rotationsbewegungen dabei teilweise. Aufgrund der vernachlässigbaren *relativen* Translationsgeschwindigkeit dieser kleinen Partikel dominieren aber in der Summe die Rotationsbewegungen im „Mikroklima“ der Partikel den Massentransfer. Bei (Re)-Zahlen $< 10^2$ geht Batchelor sogar davon aus, daß der Massentransfer gänzlich von den errechenbaren Partikel-(Re)-Zahlen unabhängig und nur noch vom „Mikroklima“ bestimmt ist (Batchelor 1980). Werden die Solvendum-Partikel also kleiner, dann werden sie im „Mikroklima“ auch mobiler. Die Partikel streben immer mehr einem „molekularen Verhalten“ zu. Man kann sich vorstellen, daß Mikropartikel in verstärktem Maße Eigenrotationsbewegungen und „lokalisierte Oszillationen“ erfahren. Sie „zittern“ in ihrem eigenen, sie umgebenden „Fluid-Mikroklima“. Bei sehr kleinen Partikeln (meist < 10 µm) nimmt diese „asymptotic molecular diffusion“ (Armenante et al. 1989)

deutlich zu[93]. Im Gegensatz dazu verkleinert sich die bezogene Lauflänge L im Zähler des (Re)-Terms mit Reduktion des Partikeldurchmessers. Wenn nun aber der diffusive Beitrag der Schmidt-Gruppe (Sc) zum Massentransfer zunimmt, sich die Partikeln „molekülähnlicher“ zu verhalten beginnen, dann nimmt der Einfluß der „Hydrodynamik“, verkörpert in der Reynolds-Gruppe, beständig ab. Im Ergebnis werden Massentransfer und Lösungsgeschwindigkeit mit einem bestimmten Partikeldurchmesser von der äußeren Strömung, also z.B. der durch Rotation eines Paddles erzwungenen Konvektion, unabhängig. Da die Sherwood-Zahl in diesem Modell einem Grenzwert von Sh=2 zustrebt (Armenante et al. 1989) muß der Massentransfer verglichen zum Postulat der klassischen Grenzschicht-Theorie (Sh=1) zwangsläufig gesteigert sein. Weitere experimentelle und theoretische Studien werden jedoch notwendig sein, um das Problem des gesteigerten Massentransfers von Mikropartikeln zu focussieren.

5.7.4 Variation der Grenzschichtdicke mit der Partikelgröße?

Die Vorstellungen über den Zusammenhang von Grenzschichtdicke δ und Partikeldimension divergieren stark. Roller (1932) verneint aufgrund seiner Versuche die Existenz einer (statischen) Nernst`schen Grenzschicht. Pothisiri et al. (1973) und Patel et al. (1975) postulieren, daß δ unabhängig von der äußeren Agitation eine stoffspezifische (d.h. vom Diffusionskoeffizienten abhängige) Konstante darstelle. Neervannan (1994) sieht unter laminaren Bedingungen oberhalb von 112 µm kaum noch eine Abhängigkeit des Massentransfers und damit der Grenzschichtdicke von der Partikelgröße. Andere Autoren glauben, daß δ dem Partikeldurchmesser proportional sei und ungefähr die Dicke des Partikelradiuses erreiche (Higuchi et al. 1963 b) oder dessen Quadratwurzel proportional sei (Niebergall et al. 1963). Hintz et al. (1989) und Lu et al. (1993) gehen davon aus, daß die Grenzschicht bei „kleinen“ Partikeln (bis zu

[93] Die Partikelgröße, bei der die „asymptotic molecular diffusion“ meßbar an Bedeutung zunimmt, ist abhängig von den Konditionen des hydrodynamischen Gesamtsystems, welche alle in die Schmidt- und Reynolds-Gruppe einfließenden Größen (kinematische Viskosität etc.) berücksichtigt. Der Beitrag der „asymptotic molecular diffusion“ wird sich je bei einer individuellen Partikelgröße zeigen. So kann er in einem Experiment bei 15 µm, in einem anderen bei 5 µm oder bei 3 µm offenbar werden.

30 µm-Radien) linear-proportional dem Partikelradius ist und ab 30 µm konstant bleibt. Bei polydispersen Partikelverteilungen wird δ außerdem als Funktion der Zeit betrachtet (Hintz et al. 1989). Für diese unterschiedlichen Sichtweisen und Befunde gibt es mehrere Ursachen.

Gründe für das Vorherrschen unterschiedlicher Sichtweisen

1. Die fraglichen Lösungsgeschwindigkeits-Tests wurden bei relativ hohen Rührgeschwindigkeiten ausgeführt. Aufgrund der resultierenden hohen Strömungsgeschwindigkeiten bildeten sich absolut gesehen nur sehr kleine Grenzschichten an den Partikeln (Bisrat et al. 1988). Daher konnte keine Abhängigkeit der Grenzschichten von den Rührgeschwindigkeiten bzw. den Strömungsgeschwindigkeiten diagnostiziert werden (Kaneniwa et al. 1974). Es handelt sich hier um ein Problem der experimentellen Empfindlichkeit und Differenzierbarkeit (vgl. Chang et al. 1991; Hamlin et al. 1962).
2. Der Massentransfer war aufgrund zu großer Löslichkeit des verwendeten Solvendums zu hoch. Infolgedessen lagen zusätzlich unkontrollierte Strömungsformen vor, so etwa ausgeprägte „natürliche Konvektion“.
3. Relativ breite Partikelverteilungen erfüllten nicht die Modellannahmen der meisten Lösungsgeschwindigkeits-Tests nach Monodispersität (Hintz et al. 1989). Die Partikelanzahl während eines Tests war in Wirklichkeit nicht konstant. So lösen sich zu Beginn eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests bei breiter Partikelverteilung eines Kollektivs mit einem mittleren Partikeldurchmesser von < 300 µm überproportional viele kleine Partikel. Dies führt zu einer nicht-linearen Abhängigkeit der LSG-Rate vom Logarithmus der LSG-Konstanten zu Beginn des Tests (Kaneniwa et al. 1974)[94].
4. Den Besonderheiten des Massentransfers bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Mikropartikeln wurde nicht Rechnung getragen. So scheint es, daß der Massentransfer an Mikropartikeln zusätzlichen Gesetzmäßigkeiten unterliegt

[94] Daß dies gerade unterhalb 300 µm besonders ausgeprägt wäre führen die Autoren auf die erhöhte freie Grenzflächenenergie zurück.

(Armenante et al. 1989). Bei Lösungsgeschwindigkeit-Tests mit ausschließlich grob-kristallinen Partikeln würde eine verminderte Abhängigkeit des Massentransfers von den hydrodynamischen Gegebenheiten (Rotationsgeschwindigkeit) mit der Partikelgröße nicht entdeckt (Anderberg et al. 1990).

5. Die Lösungsgeschwindigkeit war im fraglichen Experiment nicht nur von Mechanismen des Massentransportes limitiert, sondern lief etwa zu einem großen Anteil auch reaktionskontrolliert ab (vgl. Summers et al. 1973).

Für die unterschiedlichen Massentransfer-Korrelationen sind also im wesentlichen die unterschiedlichen hydrodynamischen Systemzustände bei den einzelnen Experimenten verschiedener Autoren verantwortlich (so auch Levich 1944).

Korngröße und Umfang der hydrodynamischen Grenzschicht

Harriott (1962) zeigte, daß der Massentransferkoeffizient (bei 300 rpm) oberhalb einer Partikelgröße von 200 µm von derselben unabhängig ist. Für Partikel von 200 µm bis 100 µm fand er, daß der Massentransfer der Quadratwurzel der Rührgeschwindigkeit[95] proportional ist. Für Partikel von 100 µm bis 15 µm wurde diese Abhängigkeit ständig geringer. Der Exponent für 15 µm-Partikel betrug nur noch p=0.3. Drei Bereiche der Kombination von Partikelgröße und Strömungsgeschwindigkeit (Rührgeschwindigkeit, Agitation) müssen demnach wohl unterschieden werden:

1. Da die adhärierende Wirkung einer Partikeloberfläche sich nicht unendlich in den Raum erstrecken kann, ist unter konstanten Strömungsbedingungen die Diffusionsgrenzschicht ab einer bestimmten maximalen Partikelgröße nicht mehr von derselben abhängig. Die Abhängigkeit von der Rührgeschwindigkeit (Konvektion) jedoch bleibt erhalten.

[95] Im 4-Inch Tank und mit einer 2-Inch Turbine, Ionenaustauscher-Partikel wurden verwendet. Diese „artifiziellen" Partikel sind klar definiert und verfälschen die Resultate nicht durch mögliche Agglomeration.

2. Unterhalb einer minimalen Partikelgröße ist die absolute Dicke der Grenzschichten so klein, daß kein Einfluß der Strömungsgeschwindigkeit („erzwungener Konvektion“) mehr registriert werden kann. Das bedeutet aber nicht, daß er nicht besteht. Zudem können sich die Mechanismen des Massentransfers ändern.
3. Zwischen diesen beiden „Grenz-Partikelgrößen“[96] hängt die Dicke der effektiven hydrodynamischen Diffusionsgrenzschicht interdependent von Partikelgröße *und* Strömungsgeschwindigkeit ab.

Letztlich qualifiziert also die Gesamtheit der hydrodynamischen Gegebenheiten, die Kombination von Partikelgrößen, Strömungsgeschwindigkeiten, Viskositäten, Diffusionskoeffizienten, Sättigungslöslichkeiten, Temperaturen, etc. die individuelle Massentransfer-Situation. Daher lassen sich „Grenz-Partikelgrößen“ nur sinnvoll angeben, wenn gleichzeitig auch alle anderen für den Massentransfer relevanten Bedingungen mitgeteilt werden.

Größenordnungen experimentell bestimmter Grenzschichten

Zur Illustration vorkommender Größenordungen hydrodynamischer Grenzschichten bei Löungsgeschwindigkeits-Tests sollen einige Werte angegeben werden. Dreybrodt et al. (1991) kalkulierten bei der Auflösung von Calcit-Kristallen in der „rotating disc“-Apparatur unter laminaren Konditionen Grenzschichtdicken von 200 µm bis 1 µm. Diesen vergleichsweise großen Grenzschichten stehen im gleichen Auflösungs-System unter turbulenten Verhältnissen Grenzschichten der Größe 50 µm bis 0.01 µm gegenüber. Selbst die Konversionsraten der involvierten chemischen Umsetzung waren dabei im turbulenten Zustand noch stark von der Dicke der Diffusionsgrenzschicht abhängig. Neervannan (1994) fand unter laminaren Bedingungen („flow through cell“) bei Flußraten von 1.1, 3.45 und 8.49 ml/min. eine lineare Abhängigkeit der Lösungsgeschwindigkeit von der Flußrate bei einer Partikeldimension[97] von 112 µm. Wurde die Flußrate bei 3.45 ml/min. justiert, dann wurde eine geringfügige Abnahme der Lösungsgeschwindigkeit mit steigender

[96] Der Übergang ist ein kontinuierlicher.

[97] Naproxen- und Phenytoin-Pellets wurden verwendet. Die Sättigungslöslichkeiten betrugen $1.37*10^{-4}$ M und $0.73*10^{-4}$ M, die Diffusionskoeffizienten lagen bei $3.9*10^{-6}$ cm^2/s und $8.19*10^{-6}$ cm^2/s.

Partikelgröße festgestellt. Neervannan erklärt dieses Phänomen mit der „Verschleppung“ von bereits gelöstem Material in stromabwärts gelegene Regionen. Dadurch würden jene Oberflächen der Pellets (Partikel) permanent mit einem gesättigten Substanzfilm überzogen und so am freien Massentransport mit dem „bulk“ teilweise gehindert („carry over“-Hypothese). Grenzschichtdicken von 230 bis 280 µm wurden erhalten. Selbst unter laminaren Konditionen spielte der konvektive Massentransfer eine erhebliche Rolle (Neervannan 1994).

Fazit

Die Angabe von Grenzschichtdicken ist ohne Schilderung aller hydrodynamischen Gegebenheiten (Re, U_A) und der Eigenschaften von Solvens (ν, Temperatur) und Solvendum (D, C_s, Geometrie, Rauhigkeit, Dimension) nicht aussagekräftig. Die Dicke der effektiven hydrodynamischen Diffusionsgrenzschicht hängt normalerweise interdependent von Partikelgröße *und* Strömungsgeschwindigkeit ab. Bei *sehr kleinen* Partikeln („Mikropartikeln“) nimmt jedoch der diffusive Beitrag zum Massentransfer zu. Wenn sich die Partikeln also „moleküllähnlicher“ zu verhalten beginnen, dann nimmt der Einfluß der Hydrodynamik, verkörpert in der Reynolds-Gruppe, beständig ab. Im Ergebnis werden Massentransfer und Lösungsgeschwindigkeit mit einem bestimmten Partikeldurchmesser von der äußeren Strömung, also z.B. der durch Rotation eines Paddles erzwungenen Konvektion, unabhängig. Die Lösungsgeschwindigkeit folgt veränderten Gesetzmäßigkeiten.

Kapitel III

Auswahl, Charakterisierung und Vorbereitung der Modellarzneistoffe und Methoden

6 Schwer lösliche Arzneistoffe

Für das Studium der Hydrodynamik und der von ihr abhängigen Lösungsgeschwindigkeit (LSG) finden schwer wasserlösliche Arzneistoffe Verwendung. Zu den schwer wasserlöslichen Arzneistoffen zählen gewöhnlich solche, deren Sättigungslöslichkeit weniger als 100 µg/ml beträgt oder deren Dosis-Löslichkeits-Quotient[98] größer als 1 Liter ist. Für die hier vorgelegten Untersuchungen wurden als Repräsentanten solcher Arzneistoffe der Calciumantagonist Felodipin und, aus methodischen Erwägungen, (Luft)-Sauerstoff zur Durchführung von Lösungsgeschwindigkeits-Studien ausgewählt. Sowohl Sauerstoff als auch Felodipin sind nach der gegebenen Definition schwer in Wasser löslich. Außer den genannten finden sich schwer wasserlösliche Arzneistoffe auch in vielen weiteren Stoffgruppen, so z.B. bei den Antimykotika (Itraconazol, Ketoconazol), den Antibiotika (Griseofulvin), den Steroiden (Danazol), den Immunsuppressiva (Cyclosporin) u.a.. Unter die Gruppe der schwer wasserlöslichen Arzneistoffe fallen die „class II"-Substanzen der „biopharmaceutic drug classification" (Amidon et al. 1995). Dem Studium der die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) limitierenden Faktoren kommt bei diesen Arzneistoffen besondere Bedeutung zu. Die Schwerlöslichkeit dieser Stoffe in intestinalen Fluiden und die damit einhergehende geringe LSG ist bei ihnen meist die Ursache mangelnder Absorption in vivo. Damit ist einer der Gründe für die Verwendung schwer wasserlöslicher Arzneistoffe bereits genannt. Ein weiterer ist physikalisch-technischer Natur: Bei einem Auflösungsprozeß können Dichteschwankungen im Umfeld einer Solvendumoberfläche zum Auftreten natürlicher Konvektion führen da das System bestrebt ist, Dichtegradienten zu nivellieren. Die Dichteschwankungen können thermisch induziert sein oder aber durch große Konzentrationsgradienten hervorgerufen werden. Sie entstünden z.B. wenn leicht lösliche Arzneistoffe Lösungsgeschwindigkeits-Tests unterzogen würden. Der Einfluß der dann auftretenden natürlichen Konvektion auf den Massentransfer und

[98] Dieser ist definiert als diejenige Menge an gastrointestinalem Fluid, die notwendig ist, die gesamte Arzneistoffdosis in Lösung zu bringen.

damit die LSG wäre nur schwerlich vom Einfluß einer äußerlich erzwungenen Konvektion zu separieren. Daher empfiehlt es sich, LSG-Tests und hydrodynamisch orientierte Massentransferstudien mit schwer löslichen Arzneistoffen durchzuführen. Immer häufiger werden im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung solche Arzneistoffe synthetisiert. Bei diesen schwer wasserlöslichen Arzneistoffen ist die Löslichkeit so gering, daß der zeitliche Verlauf ihrer Auflösung mit den vorhandenen technischen Möglichkeiten hinreichend genau verfolgt werden kann.

7 Charakterisierung von Felodipin

7.1 Indikation und Eigenschaften

Indikation und Wirkungsmechanismus

Felodipin (H 154 / 82) ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridin-Typ. Es wird unter den Namen Munobal™, Modip™, Plendil™ u.a. in Dosierungen von 2.5, 5 und 10 mg bei Hypertonie (5 bis 20 mg/d) und in Schweden auch bei stabiler Angina pectoris eingesetzt. Es blockiert vorwiegend spannungsabhängige Calciumkanäle vom L-Typ und hemmt dadurch den zellulären Calciuminflux (Arzneistoffprofile 10. Erg. 1994). Die wichtigste Interaktion der Praxis ist die mit Flavonoiden, z.B. jenen im Grapefruitsaft (Dunselman et al. 1991).

Physikochemische Eigenschaften

Felodipin ist ein kristallines weißes Pulver von leicht grünlichem Schimmer. Es liegt als Racemat vor, ist sehr lipophil, sehr schlecht mit Wasser benetzbar und nicht hygroskopisch. Felodipin ist bemerkenswert stark triboelektrisch aufladbar. Diese Eigenschaft tritt vor allem bei Sieb- und Mahlprozessen störend in Erscheinung. Die Summenformel ist $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$. Felodipin ist wesentlich photostabiler als das mit ihm verwandte Nifedipin. Seine systematischen Bezeichnungen sind:

- *4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4–dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridindicarbonsäureethylmethylester (Merck Index 1989)*
- *Ethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridincarboxylat (IUPAC)*
- *(±)-Ethylmethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate (WHO)*

Es hat folgende Struktur:

Fig. 7.1: Strukturformel von Felodipin

Felodipin (CAS# 72509-76-3) ist mit etwa 1 µg/ml ($2.6*10^{-6}$ mol/l) bei 37 °C schwer in Wasser löslich (Abrahamsson et al. 1994; Felle et al. 1984). Im Rahmen dieser Arbeit wird es in zwei Pulverformen eingesetzt. Als grob-kristalline Siebfraktion (Lot# coarseS 200-315) und als mikronisiertes Pulver (Lot# 41688-01 („micronised“)). Die nachfolgend präsentierte Tabelle (7.1) enthält weitere Informationen über die wichtigsten physikochemischen Eigenschaften von Felodipin.

Tab.7.1: Physikochemische Eigenschaften von Felodipin (MW ± SD)

Parameter	Einheit	Wert	Exp. Konditionen	Referenz[99]
Mol.-Gew.	g/mol	384.26		Merck Index 1989
Schmp.	°C	144-145	Kapillarmethode 1°K/min. krist. aus Isopropylether	Merck Index 1989
opt. Drehung	°	+41	α^{20} (436 nm) (+)-Felodipin	Erickson 1985
pKa		nicht meßbar	im Bereich pH 2-12 aprotisch	Erickson 1985
$lg(K_D)$		4.5	Toluol:Wasser (RT)	Erickson 1985
		3.2	Cyclohexan:Wasser (RT)	Erickson 1985
Diff.-koeff.	cm^2/s	$7.15*10^{-6}$	Wasser, 37 °C	d. A.[100]
	cm^2/s	$5.36*10^{-6}$	Wasser, 25 °C	d. A.
UV-Abs.-Max	nm	361-363	Ethanol 20 bis 50 % (v/v)	d. A.
Dichte	g/cm^3	1.4003 ± 0.0004	20 °C, AccuPyc 1330 (n=4) Lot# coarseS 200-315	d. A.

[99] Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde nur der Erstautor erwähnt.

[100] diese Arbeit, eigene Messungen und Berechnungen. Der Firma Micromeritics GmbH Neuss und Herrn A. Waschek seien für die gute Kooperation bei den Bestimmungen der *Dichte* gedankt.

Der Diffusionskoeffizient für Felodipin konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Er mußte daher durch eine geeignete Approximation für die hier vorliegenden experimentellen Umstände errechnet werden.

Ermittlung des Diffusionskoeffizienten von Felodipin

Diffusionskoeffizienten gelöster Moleküle von Nicht-Elektrolyten in Wasser (D^0_{AW}) können unter der Annahme unendlicher Verdünnung der fraglichen Lösungen mithilfe der semi-empirischen Hayduk-Laudie-Korrelation berechnet werden (Reid et al. 1977).

$$D^0_{AW} = 13.26 * 10^{-5} * \eta_W^{-1.14} * V_A^{-0.589}$$

D^0_{AW} = binärer Diffusionskoeffizient bei unendlicher Verdünnung in (cm^2/s)
η_W = dynamische Viskosität von Wasser bei der betreffenden Temperatur in (cP)[101]
V_A = molales Volumen des Solvendums am Siedepunkt der Lösung unter Normalbedingungen in ($cm^3 * g^{-1} * mol^{-1}$)[102].
D^0_{AW} ist binär, also nur in Verbindung mit dem betrachteten Lösungsmittel (LSM) streng gültig. Weichen die Eigenschaften des LSM (Größe und Beweglichkeit der LSM-Moleküle, Dipolmoment, Viskosität, etc.) nicht zu sehr vom korrelativen Standard Wasser ab, so kann die Berechnung dennoch näherungsweise akzeptiert werden. Ein hydroalkoholisches LSM mit ca. 20 bis 25 % (v/v) Ethanol, wie es für die Lösungsgeschwindigkeits-Tests verwendet wurde, besitzt ebenfalls eine wäßrige Basis.
Wenn V_A nicht experimentell bestimmt wurde, muß dieser Wert ebenfalls abgeleitet werden. Hierzu eignet sich im vorliegenden Fall am besten die additive Inkrement-Methode von Schröder (vgl. Reid et al. 1977). Art und Anzahl der C, H, N und O-Atome eines Moleküls und Art und Anzahl der Mehrfachbindungen werden mit

[101] 1 Poise = 0.1 Pa*s
[102] bezogen auf 1 g Lösungsmittel

Maßzahlen gewichtet. Die Maßzahlen für Halogenatome sind u.a. tabelliert (Reid et al. 1977, Tab. 3-11). Der mittlere Fehler[103] beträgt 3 bis 4 %.

Abschätzung des Diffusionskoeffizienten für Felodipin

Führt man die additive Inkrement-Methode von Schröder für Felodipin durch, so erhält man für V_A einen Wert von 290.5 ($cm^3*g^{-1}*mol^{-1}$). Die dynamische Viskosität des Wassers (η_W) beträgt bei 37 °C 0.6915 cP und bei 25 °C 0.8904 cP (Lide et al. 1997).

Damit erhält man für Felodipin

bei 37 °C:

$D^0_{AW} = 2.02 * 10^{-4} * 290.5^{-0.589} = \underline{7.15 * 10^{-6}\ (cm^2/s)}$

und zum Vergleich bei 25 °C:

$D^0_{AW} = 1.51 * 10^{-4} * 290.5^{-0.589} = 5.36 * 10^{-6}\ (cm^2/s)$

Wie erwähnt gelten diese Diffusionskoeffizienten strenggenommen nur in sehr verdünnten Lösungen[104]. Die Kalkulation ist außerdem methodisch mit einem Fehler[105] von bis zu 5.9 % behaftet (Reid et al. 1977).

[103] mittlerer Fehler (%) = [(kalk. Wert – exp. Wert) / exp. Wert] * 100

[104] Da außerdem ein etwa 20 %-iges (w/w) ethanolisches Medium für die LSG-Tests verwendet wurde, liegen die effektiven Diffusionskoeffizienten wohl geringfügig unter den hier berechneten, da die Viskosität dieses Mediums größer ist, als die von Wasser bei gleicher Temperatur.

[105] mittlerer Fehler (%) = [(kalk. Wert – exp. Wert) / exp. Wert] * 100

Löslichkeit und Stabilität

Die folgende Tabelle enthält Referenz-Daten zur Löslichkeit und Stabilität von Felodipin in hydroalkoholischen Medien.

Tab.7.2: Löslichkeit und Stabilität von Felodipin (MW ± SD)

Parameter	Einheit	Wert	Exp. Konditionen	Referenz[106]
Löslichkeit	µg/ml	140000	Ethanol 95 % (v/v) 22-25 °C	Erickson 1985
		110000	2-Propanol 22-25 °C	Erickson 1985
		120000	Methanol 22-25 °C	Erickson 1985
		30.65±3.9	Ethanol 25 % (w/v) 20 °C, (n=7)	Stippler 1998[107]
		10.32±0.5	Ethanol 20 % (w/v) 20 °C, (n=8)	Stippler 1998
		4000(?)[108]	Ethanol 30 % (v/v) 37 °C	Felle 1984
		0.5	Wasser (22 °C), 0.1 N HCL	Felle 1984
		1.2	Wasser (37 °C)	Felle 1984
Hydrolyt. Stabilität[109]	%Verlust	n.s.	10^{-4} M in Ethanol 95 % (v/v), 60°C, 28 d, 440nm	Erickson 1985
		50	10^{-4} M in Methanol/0.1 N NaOH 50 % (v/v), 50 °C, 7 d, 440nm	Erickson 1985
Photolyt. Stabilität[110]	%Verlust	0.2	„Tageslicht“ 7 d, 10^{-4} M in Ethanol 95 % (v/v)	Erickson 1985
		8	„Sonnenlicht“ 7 d, 0.08 mg/l in Ethanol 95 % (v/v)	Erickson 1985

[106] aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde nur der Erstautor erwähnt
[107] persönliche Mitteilung von Frau Stippler
[108] dieser Wert scheint uns angesichts eigener Messungen zu hoch
[109] Haupthydrolysate sind die Methyl- und Ethyl-Halbester des Felodipins
[110] Hauptdegradationsprodukt ist das Pyridin-Analogon

7.2 Korngrößenverteilungen

7.2.1 Einleitung und Problemstellung

Ein Arzneistoffpulver besteht normalerweise nicht aus idealen Sphären, sondern stellt ein Partikelkollektiv bestimmter Größenverteilung und unterschiedlicher Partikelformen dar. Es ist polydispers. Die Kinetik der Auflösung solcher Pulver wurde extensiv studiert (Mosharraf et al. 1995, Carstensen et al. 1975, Brooke 1973, Higuchi et al. 1963). Die Polydispersität hat zur Folge, daß ab einem bestimmten Zeitpunkt die kleinsten Partikeln des Kollektivs durch Auflösung „verschwinden“ und sich so die bis dahin konstante Partikel*anzahl* N verringert (Carstensen et al. 1972; Almeida et al. 1997). Je enger die Partikelverteilung, desto abrupter und spontaner verläuft die Wirkung dieser Abnahme[111]. Ist die Partikelverteilung breiter, findet die Verringerung der Partikelanzahl zwar nicht so abrupt, dafür aber kontinuierlich in stärkerem Ausmaß statt, da der Anteil kleiner Partikel im Kollektiv von Beginn an größer ist. In jedem Fall aber reduziert sich durch Anzahlsverringerung auch die verfügbare Auflösungs-Oberfläche. Da das Volumen schneller abnimmt ($V \sim r^3$) als die spezifische Oberfläche ($O \sim r^2$), bekommt letztere bei immer kleiner werdenden Partikeln für die Lösungsgeschwindigkeit immer mehr Gewicht (Dali et al. 1996). Bei schwer wasserlöslichen Arzneistoffen[112], also z.B. Felodipin, ist zudem der Effekt der Partikelgrößenverteilung auf die Absorption in-vivo am ausgeprägtesten (Johnson et al. 1996). Es ist daher grundsätzlich von Bedeutung, die Korngrößenverteilung eines zur Auflösung gelangenden Arzneistoffpulvers zu kennen. Dies gilt in besonderem Maße für auflösungskinetische Betrachtungen, zu denen auch die Untersuchung des Einflusses der Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) eines Arzneistoffpulvers zu zählen ist. Auch hängt die Ausbildung einer hydrodynamischen Grenzschicht auf der Partikeloberfläche u.a. von einer Kombination von Faktoren ab,

---

[111] Die mittlere Partikelgröße („geometric mean volume diameter“) würde nach Anderberg et al. 1990 jedoch bis zur Auflösung von 85 % (w/w) der gesamten Solvendummenge nicht signifikant abnehmen, wenn es sich um mikronisiertes Material (5-10 µm) handelt.

[112] Zur Bedeutung der Partikelverteilung im Kontext geringer Löslichkeit siehe auch Crison et al. 1997.

in die das Verhältnis der Größendimension der Partikel zur Strömungsgeschwindigkeit eingeht (Batchelor 1980, Levich 1944).

7.2.2 Material und Methodik

Zur Beschreibung der vorliegenden Partikelgrößenverteilung des eingesetzten „coarse-grade“-Felodipin Lot# 33038-02 wurde mit der Siebanalyse ein einfaches Mengenmeßverfahren angewandt. Dabei werden die auf den Sieben verbleibenden Rückstandsmassen einzelnen Korngrößenklassen zugeordnet.

Tab.7.3: Material zur Durchführung der Siebanalyse von kristallinem Felodipin

Felodipin	Lot. 33038-02	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Analysenwaage	AB 204	Mettler Toledo, Gießen
Siebturm	Analysette 03502	Fritsch, München
Turbulamischer	WAB T2A	Bachofen, Basel (CH)

Felodipin Lot# 33038-02 („coarse“) wurde untersucht. Vor der Siebung wurde das Partikelkollektiv mit einem Turbulamischer homogenisiert. An drei Stellen des Haufwerkes wurden Stichproben gezogen und diese vereinigt. Die Einwaage auf den Siebturm betrug 80.41 g. Siebe von 90 µm bis 800 µm Maschenweite kamen zum Einsatz. Die Siebung wurde im Intervallmodus (2-sec.-Intervalle) für 15 min. ausgeführt.

7.2.3 Ergebnisse und Diskussion

Siebanalyse von Felodipin Lot# 33038-02

100 % des eingesetzten Materials wurde wiedergefunden. Die Partikelsiebung von 200 bis 315 µm stellt mit 24.89 % Anteil am Kollektiv die stärkste Partikelfraktion (Tab.7.3.a). Diese Korngrößenfraktion wurde für die weiteren Studien zur Hydrodynamik verwendet und erhielt die Bezeichnung (Lot#) „coarseS 200-315“. Die erhaltene Siebfraktion ist grundsätzlich selbst wieder als neue Partikelverteilung anzusehen. Wird sie im Rahmen von Dissolution-Tests als „monodisperse“ behandelt,

ist diese Annahme selbst bei engster Partikelverteilung mit einem Fehler von mindestens 3 % behaftet (Brooke 1975).

Tab.7.3.a: Resultat der Siebanalyse mit Felodipin Lot# 33038-02

Sieb (µm)	Auswaage (g)	Rückstand (%)	Σ-Rückstand (%)
0	1.94	2.41	2.41
90	8.41	10.46	12.87
125	4.76	5.92	18.78
160	3.49	4.34	23.12
200	20.02	24.89	48.01
315	11.32	14.07	62.09
400	11.46	14.25	76.34
500	14.82	18.43	94.76
800	4.21	5.23	100.00
Summe	80.43	100.00	

Auch im Verlauf der Siebanalyse zeigte sich die starke Haftneigung der Felodipinpartikel. Diese laden sich triboelektrisch auf. Infolgedessen treten starke interpartikuläre Wechselwirkungen in Erscheinung. Dafür kommen für Partikel > 5 µm vor allem Coulomb-Wechselwirkungen und Reibungskräfte, für Partikel um 1 µm Lifshitz-van-der-Waals-Kräfte in Frage (Podczeck 1997).

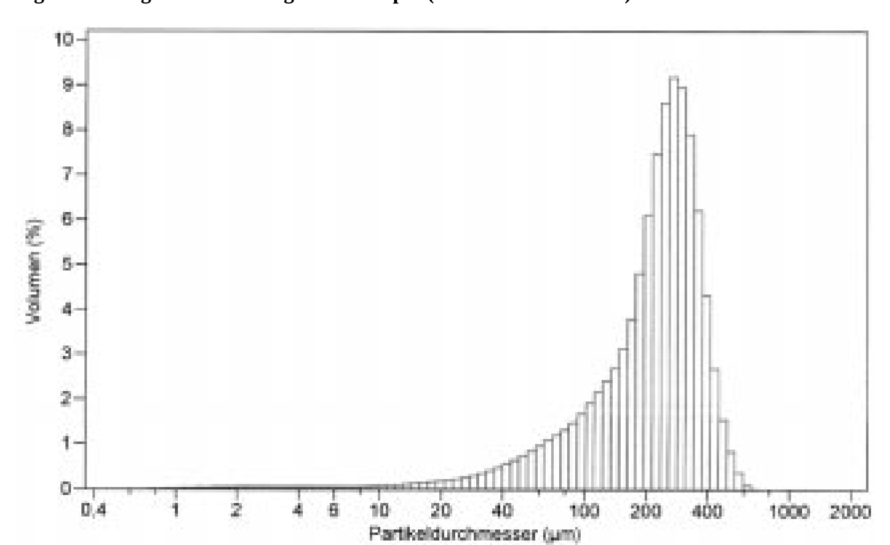
Laserdiffraktometrie von Lot# coarseS 200-315

Um die Frage zu klären, wie die Partikelverteilung innerhalb der Korngrößenklasse von 200 – 315 µm beschaffen ist, wurde mit dieser Fraktion bei der Firma Coulter Electronics[113] eine Kontrollmessung mit dem LS-Partikelgrößenanalysator veranlaßt. Es kam ein LS 230-Q mit Mikrovolumen-Modul zum Einsatz. Das Meßmedium war Shellsol. Dabei ergab sich folgender Befund:

---

[113] Der Firma Coulter Electronics GmbH, Europark Fichtenhain B 13 Krefeld, sei an dieser Stelle für ihre Unterstützung gedankt.

Fig. 7.2: Korngrößenverteilung von Felodipin (Lot# coarseS 200-315)



Das insgesamt eingesetzte Volumen des Partikelkollektivs wird mit 100 % angesetzt. Der sich ergebende Durchmesser ist also ein Volumendurchmesser (Fig. 7.2). Die Partikelgrößenverteilung ist erwartungsgemäß unsymetrisch, denn sie stellt eine Siebfraktion eines anderen Partikelkollektives dar. Eine solche Abtrennung ist ein nachträglicher Eingriff in die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Größen, welche das Kollektiv charakterisieren. Theoretisch dürften sich im Kollektiv dennoch lediglich Partikeln mit einem Durchmesser von 200 – 315 µm finden. Daß dem nicht so ist, liegt wahrscheinlich an zwei Gründen:

1. Durch starke interpartikuläre Haftkräfte verbleiben Partikel auf dem 200 µm-Sieb, deren Durchmesser weit unterhalb dieser Größe liegt. Sie adherieren an größeren Partikeln.
2. Partikel die größer sind als 315 µm finden sich dennoch in der Fraktion, weil ihre Geometrie nicht der einer idealen Kugel entspricht. Dies belegt die rasterelektronenmikroskopische Analyse (vgl. 7.3). Längliche Partikel, die in Längsorientierung die Siebmaschen passieren gelangen ebenso in die Fraktion wie Partikeln die die Maschen in der Diagonalen überwinden.

Tab.7.4: Ergebnisse der LS-Partikelverteilungsmessung[114] des grob-kristallinen Felodipins (Lot# coarseS 200-315)[115]

Parameter	Wert
Median	236.0 µm
Modal	269.2 µm
d_{10}	74.55 µm
d_{50}	236.0 µm
d_{90}	372.4 µm
SD	112.6 µm
RSD	48.5 %
Skewness	0.136 rechts skewed

Der Median der Verteilung liegt bei 236 µm. Die 10 % - und 90 % -Percentile erstrecken sich von 74 bis 372 µm. Innerhalb dieser Grenzen liegen 80 % aller Partikeln. Die Verteilung ist rechts-skewed, also nicht-normal (Tab.7.4).

Laserdiffraktometrie von Lot# 41688-01

Zur Charakterisierung des mikronisierten Felodipins Lot# 41688-01 wurde ebenfalls eine laserdiffraktometrische Analyse durchgeführt[116]. Ein Coulter LS 130 wurde eingesetzt. Um ein Lösen der feinen Partikel im Suspensionsmedium zu vermeiden, wurden keine Tenside verwendet. Die Konzentration der Suspensionen betrug 0.1 mg/ml. Die Herstellung erfolgte durch intensive Ultrabeschallung.

---

[114] Kalkulationen von 0.375 µm – 2000 µm

[115] mithin der 200 – 315 µm-Fraktion

[116] Astra Hässle, Mölndal, sei für die gewährte Unterstützung gedankt.

Tab.7.5: Ergebnisse der LS-Partikelverteilungsmessung des mikronisierten Felodipins (Lot# 41688-01)[117]

Parameter	**Wert**
Median	3.05 µm
Modal	2.31 µm
d_{10}	1.38 µm
d_{50}	3.05 µm
d_{90}	9.20 µm
SD	11.7 µm
RSD	187 %
Skewness	4.49 rechts skewed

Der Median der Verteilung liegt bei 3.05 µm (Tab.7.5). Die 10 % - und 90 % - Percentile erstrecken sich von 1.38 bis 9.20 µm. Innerhalb dieser Grenzen liegen 80 % aller Partikeln. Die Verteilung ist rechts-skewed. Das 95 %-Konfidenzintervall erstreckt sich von 0 bis 29.2 µm. Der arithmetische Mittelwert der Verteilung ist 6.26 µm. Auch hier liegt also keine Normalverteilung der Partikelgrößen des Kollektivs vor. Dennoch weist das mikronisierte Felodipin in absoluten Beträgen selbstverständlich eine engere Spanne an Partikelgrößen auf. Trotz der intensiven Ultraschallbehandlung vor der Messung könnte aufgrund der Hydrophobizität und der elektrostatischen Aufladungsneigung des Felodipins auf die Anwesenheit vereinzelter Agglomerate geschlossen werden. Hierauf deuten zwei, wenn auch schwach ausgeprägte, „Seiten-Peaks“ bei ~ 25 µm und 65 µm. Die starke „Skewness“, also die Asymetrie der nach rechts „hängenden“ Verteilungskurve, ist bei vermahlenen Pulvern eher die Regel denn die Ausnahme.

[117] Kalkulationen von 0.429 µm – 900.0 µm

7.3 Partikelmorphologie

7.3.1 Problemstellung

Geometrie und Oberflächenmorphologie von Solvendum-Partikeln sind Parameter, welche die Hydrodynamik an der Kontaktfläche mit dem Lösungsmittel und damit die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) durch Ausbildung von Kavationen, Ecken oder “Rauhigkeiten” beeinflussen können (Levich 1962, § 29; Grijseels et al. 1983). Die sich ausbildende Grenzschicht erleidet infolgedessen gravierende Veränderungen (Perry et al. 1969).

7.3.2 Theoretische Grundlagen

Zur Charakterisierung von Geometrie und Oberflächenmorphologie der eingesetzten Felodipinpartikel wurden diese rasterelektronenmikroskopisch untersucht. Beim Rasterelektronenmikroskop (SEM, scanning electron microscope) wird ein Elektronenstrahl - gebündelt und gesteuert durch ein elektromagnetisches Linsensystem - rasterförmig über das Objekt bewegt. Der unter Hochvakuum (Diffusionspumpe) erzeugte Kathodenstrahl wird im Magnetfeld beschleunigt und durch das magnetische Linsensystem auf 2 nm focussiert. Die durch das Auftreffen des Kathodenstrahls auf die Partikeloberfläche emittierten Sekundärelektronen werden nach Kollektion in ein oberflächenproportionales elektronisches Signal gewandelt. Es gilt nach de Broglie:

$$\lambda = \frac{h}{\sqrt{2 \cdot m \cdot U \cdot e}}$$

wobei m die Elektronenmasse, e die Elementarladung, h das Planck‘sche Wirkungsquantum und U die verwendete Beschleunigungsspannung kennzeichnen. Da also -abhängig von der angelegten Beschleunigungsspannung- die dem Elektronenstrahl zugeordnete Materienwellenlänge λ wesentlich kleiner ist als bei Verwendung von sichtbarem Licht, kann nach der Beziehung von E. Abbe das

Auflösungsvermögen (A) mit Elektronenmikroskopen erheblich gesteigert werden. Dieses ist der Wellenlänge umgekehrt proportional:

$$A = \frac{n \cdot \sin\alpha}{\lambda}$$

wobei der Zähler die „numerische Apertur“, also das Produkt aus halbem Öffnungswinkel α und dem Substanz-Brechungsindex n, bestimmt.

7.3.3 Material und Methodik

Es wurden folgende Pulverkollektive untersucht:
A: mikronisiertes Felodipin (SEM-Bild 1)
B: kristallines Felodipin der Siebfraktion Lot# coarseS 200-315 µm, welches der Ausgangscharge (Lot# 33038-02) entstammte (SEM-Bilder 2,3,4).

Tab.7.6: Material zur Durchführung der Elektronenmikroskopie

Felodipin	Lot# 41688-01 (micronised)	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Felodipin	Lot# coarseS 200-315 (coarse)	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Ion Scattering Device	JFC - 1100 E	Jeol ,Tokio (Japan)
Video Graphic Printer	UP 850	Jeol ,Tokio (Japan)
SEM	JSM 5400	Jeol ,Tokio (Japan)

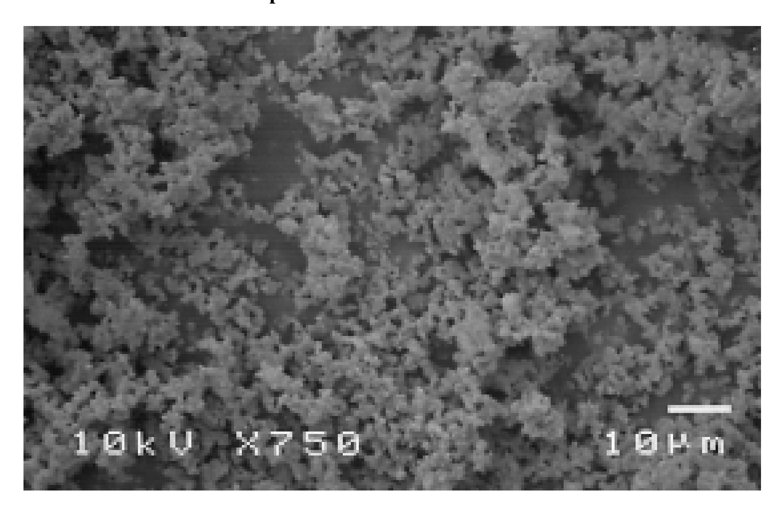
Das kristalline Felodipin war nach der Synthese lediglich auskristallisiert und getrocknet, aber nicht vermahlen worden. Die Goldbedampfung zur Leitfähigkeitsmachung der Oberfläche wurde mit einem Ion Scattering Device JFC - 1100 E der Firma Jeol (Tokio, Japan) unter Argonatmosphäre und bei reduziertem Druck vorgenommen (12 min. mit 10 mA). Dies verhindert ein Oxidieren der Oberflächen während des Beschichtens. Die Beschleunigungsspannung des Kathodenstrahls betrug 10 kV oder, wo dies möglich war, 25 kV. Damit wurden Vergrößerungen von 75 bis 7500 erzielt. Diese sind abhängig von der Anzahl Pixel pro Flächeneinheit. Die noch gut differenzierbaren Strukturen lagen in der Größenordnung

von 0.1 µm. Die Auswertung der Bilder erfolgte an einem Video Graphic Printer UP 850 (Jeol,Tokio, Japan).

7.3.4 Ergebnisse und Diskussion

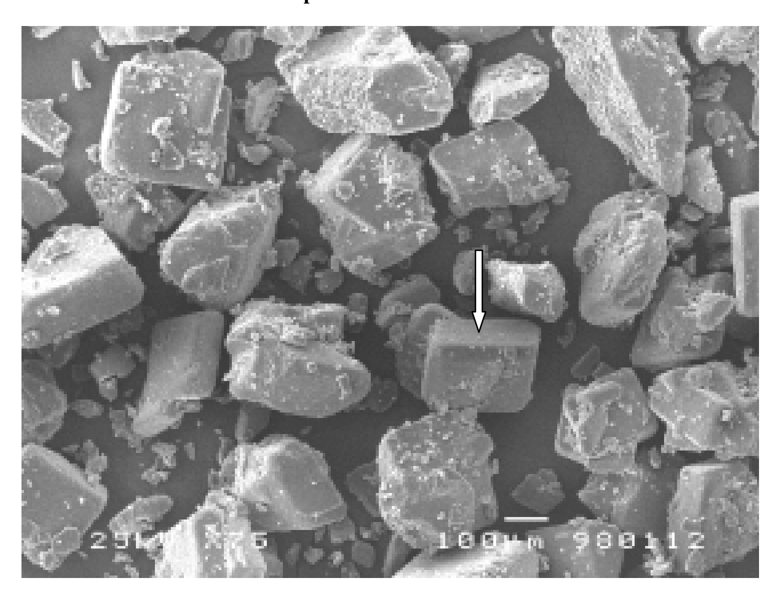
Die Ergebnisse der elektronenmikroskopischen Pulveruntersuchungen sind den nachfolgenden Abbildungen zu entnehmen (SEM-Bilder 1 bis 4).

SEM-Bild 1: mikronisiertes Felodipin



1. Das mikronisierte Material (SEM-Bild 1) liegt als Ansammlung von scheinbar amorphen Agglomeraten (2 - 20 µm) ohne erkennbare eigentliche Oberflächenstruktur vor. Es sind keine kristallinen Anteile zu sehen. Die interpartikulären Wechselwirkungen führen zu starker Kohäsion.

SEM-Bild 2[118] bis 4: kristallines Felodipin



2. Die bevorzugte geometrische Form der kristallinen Felodipinvariante ist der Würfel (SEM-Bild 2). Es sind jedoch auch andere, zumeist nicht-sphärische, Formen erkennbar (Reiskornform, irreguläre Bruchstücke). Vor allem kleinere Partikeln sind anisometrisch. Die Dimensionen sind nicht in allen Raumrichtungen gleich.

3. Stets haften kleinere und kleinste Partikel vermutlich als Folge der interpartikulären Kohäsionskräfte, wie Coulomb- und Reibungs-Kräfte, an größeren Einheiten (SEM-Bild 3).

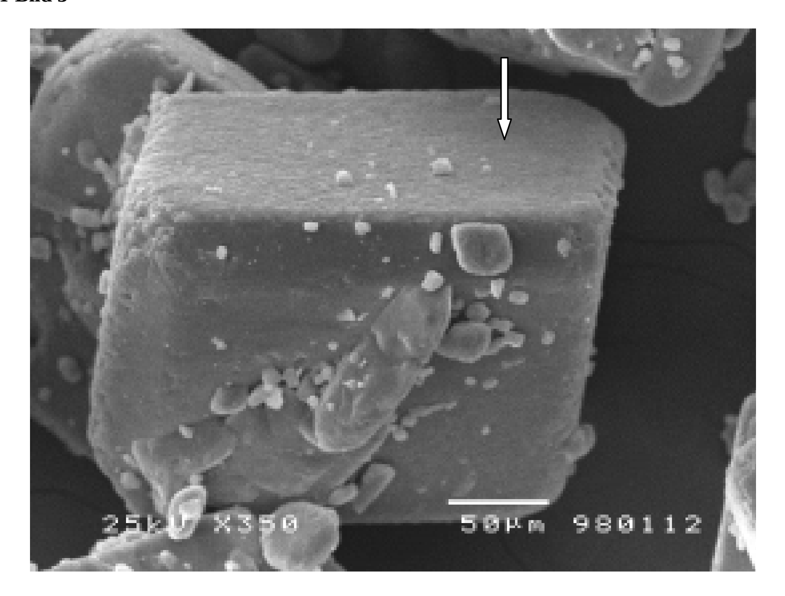
4. Das Kristallpulver scheint nicht porös. Die kleinsten Partikel sind von irregulärer Form und auch sie können selbst noch Kavitäten und Oberflächenunebenheiten aufweisen[119].

---

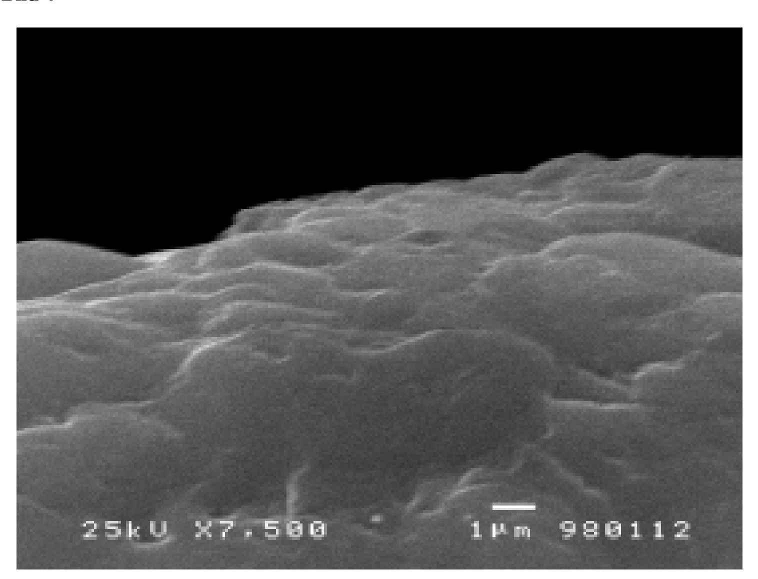
[118] Der durch den Pfeil in SEM-Bild 2 markierte Ausschnitt wurde in Bild 3 dargestellt, der in Bild 3 markierte in Bild 4.

[119] ohne Abbildung

SEM-Bild 3



SEM-Bild 4



5. Hügel und Krater von 0.5 - 3 µm sind selbst auf scheinbar glatten Oberflächen ausgebildet. Dies verdeutlicht die Vergrößerung des Oberflächen-Ausschnittes eines regulären Kubuses der Kantenlänge 200 - 300 µm (SEM-Bild 4).

Fazit:

Für grenzschichttheoretische Kalkulationen im Feld der Hydrodynamik werden, ebenso wie für Massentransfer-Berechnungen bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests, Geometrie und Oberflächenmorphologie von Solvendum-Partikeln oft hypothetisch präjudiziert und dabei starke Vereinfachungen in Kauf genommen. Meist wird von vollkommenen Sphären mit „hydrodynamisch glatten“ Oberflächen ausgegangen. Daß dem nicht immer so ist, konnte zumindest im vorliegenden Fall der in dieser Arbeit verwendeten Felodipin-Partikelkollektive gezeigt werden. Es ist zu erwarten, daß die an der Kontaktfläche zwischen Lösungsmittel und Solvendum-Partikel sich ausbildende hydrodynamische Grenzschicht durch die beschriebenen Irregularitäten (Protrusionen, Kanten und Kavitäten) Veränderungen erfährt (Levich 1962, § 29). Es besteht Grund zur Annahme folgender Hypothesen:

1. Trotz eigentlich laminarer Strömung im „bulk“ („Außenströmung“) kann die Grenzschicht (GS) an der Partikeloberfläche infolge der Protrusionen und Mikrokavitäten turbulent sein.
2. Da die Solvendum-Partikel verschieden beschaffen sind, können sich individuelle Grenzschichten ausbilden. „Meßbar“ bleibt allenfalls eine über das Partikelkollektiv „gemittelte“ GS.
3. An Protrusionen ist der Massentransfer und damit die LSG erhöht (vgl: Plummer 1976, Levich 1962 § 29).
4. Da sich die Partikeloberflächen durch irreguläre Dissolution im Laufe eines LSG-Tests verändern, verändern sich auch laufend die hydrodynamischen Grenzschichten.

7.4 Spezifische Oberfläche

Zur Bestimmung der spezifischen Oberflächen der beiden verwendeten Felodipinpulver wurde die Gasadsorptionsmethode von Brunauer, Emmett und Teller (BET) herangezogen (Brunauer et al. 1938).

7.4.1 Meßprinzip

Der Gasadsorptionsmethode liegt die Tatsache zugrunde, daß zwischen der adsorbierten Gasmenge (V) an der Oberfläche einer bekannten Substanzmenge (1 g) und derjenigen Gasmenge (V_m), die zu einer monomolekularen Bedeckung dieser Oberfläche erforderlich ist, folgender Zusammenhang besteht:

$$\frac{p}{V \cdot (p_s - p)} = \frac{1}{V_m \cdot C} + \frac{(C-1) \cdot p}{V_m \cdot C \cdot p_s}$$

Hierbei ist p_s der Sättigungsdruck des verwendeten Gases, p der aktuelle Druck und C eine Konstante. V_m und C erhält man durch lineare Auftragung von $p/[V(p_s\text{-}p)]$ gegen p/p_s. Ist V_m ermittelt, kann mithilfe der Avogadro`schen Zahl (N_A), dem Flächenbedarf eines Meßgasmoleküls (A_m) und dem Molvolumen des Meßgases V_M die massenspezifische Oberfläche O_m errechnet werden:

$$O_m = \frac{A_m \cdot N_A \cdot V_m}{V_M}$$

Für die Aufstellung der resultierenden BET-Geraden werden hier 5 Meßpunkte bei 5 unterschiedlichen Relativdrücken ermittelt. Die Abbildung über Aufbau und Prinzip des BET-Meßgerätes verdeutlicht das Vorgehen (Fig. 7.3). Proben- und Referenzgefäß (sample and balance tube) können in der Meßeinrichtung über ein empfindliches Manometer verbunden werden. Unmittelbar vor der Messung werden sie mit Meßgas (N_2) gefüllt und mit flüssigem Stickstoff im Dewar abgekühlt. Die Meßgasmolekel adsorbieren an den dargebotenen Oberflächen. Diese sind im Probengefäß größer. Dadurch kommt es bei Herstellung einer Verbindung zur Druckdifferenz zwischen

Proben- und Referenzgefäß. Die Ventile (servo valves) sorgen für einen stufenweisen Druckausgleich. Die Adsorptionsrate des Meßgases an die Probenoberfläche wird über die Rate des zum Druckausgleich einströmenden Meßgases bestimmt. Hieraus wird die massenspezifische Oberfläche O_m errechnet.

7.4.2 Material und Methodik

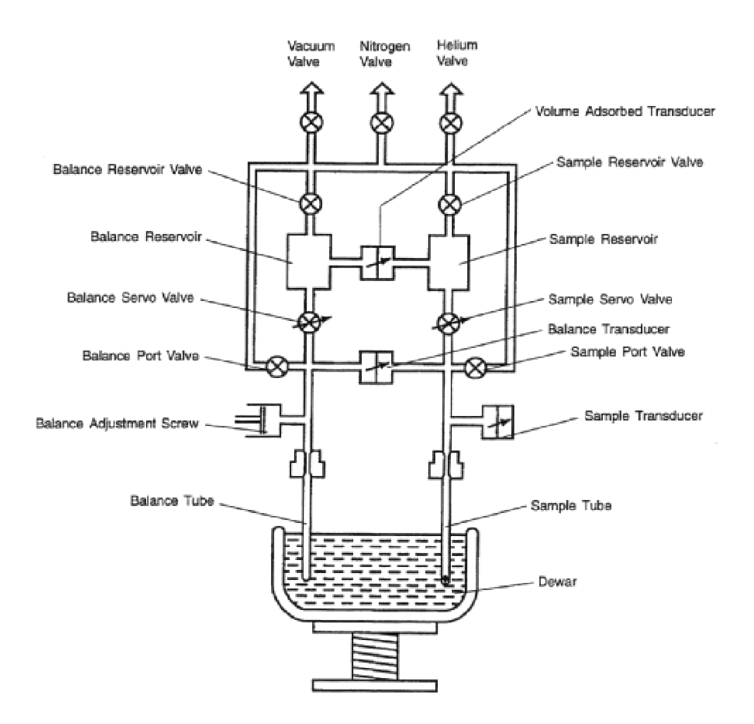
Folgende Geräte und Materialien wurden zur Durchführung der BET-Bestimmungen eingesetzt:

Tab.7.7: Material zur Durchführung der BET-Bestimmungen

Vakuumtrockner	VTR 5036	Heraeus, Hanau
Analysenwaage	AB 204	Mettler Toledo, Gießen
Stickstoffbad	Ströhlein Bh 1	Ströhlein, Krefeld
Helium	5.0 (99.995%)	Messer Griesheim, Frankfurt
Vakuumpumpe	Vakuubrand RZ 2	Vakuubrand, Wertheim
Stickstoff	liquidum (99.9 %)	Messer Griesheim, Frankfurt
Surface Area Analyzer	Gemini 2360 V 4.01	Micromeritics, Norcross,GA (USA)
Felodipin	Lot# coarseS 200-315	Siebfraktion
Felodipin	Lot# 41688-01 („micronised“)	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)

Über den Aufbau des BET-Gerätes informiert die anschließende Skizze (Fig. 7.3).

Fig. 7.3: Aufbau und Prinzip des BET-Meßgerätes Gemini 2360[120]



Die Kalibration der Apparatur erfolgte mit Kaolinit, das eine definierte spezifische Norm-Oberfläche von 16 m^2/g aufweist und nicht hygroskopisch ist. Der Kalibrierfehler (Wiederholpräzision) bei Aufnahme je einer 5-Punkt Sorptionsisothermen (n=2) betrug 1.83 % (RSD)[121]. Das Totvolumen wurde durch Einsetzen von Glasstäben oder Glaskugeln in die Proben- und Referenzröhren möglichst klein gehalten. Die Differenz zwischen Referenz- und Probengefäß war meist kleiner als 0.1 cm^3. Die verwendete Pumpe erreichte Drücke unterhalb von $20*10^{-3}$ mm Hg.

[120] Aus: Equipment Description Gemini 2360, Micromeritic Instr. Corp., Norcross, GA (1993).

[121] Spanne von 0.25 bis 2.7 %

Tab.7.8: Einstellung der Meßparameter für die BET-Analysen

Parameter	**Einstellung**
Evakuierungsrate und -zeit	200 mm Hg /min. für 1 min.
P/P_0 (Relativdrücke)	1.-Wert = 0.05, 5.-Wert = 0.20
Äquilibrierzeit	3 sec.
Sättigungsdruck	ca. 778 mm Hg
Probenröhrenvolumen	6.5 cm^3 und 12 cm^3

Zur Probenvorbereitung wurde das Felodipin bei reduziertem Druck (30 mbar) für 2 Tage bei 50 °C vorgetrocknet, im Exsikkator auf Raumtemperatur gekühlt und unmittelbar vor der Messung bei 60 °C für 15 min. im Sandbecken mit Stickstoff begast. Je größer die Substanzeinwaage, desto kleiner ist der Fehler der Messung. Im Falle des mikronisierten Felodipins wurden deshalb jeweils etwa 0.300-0.400 g in die Probengefäße gewogen, für die Siebfraktion Lot# coarseS 200-315 dagegen 1.800-3.800 g. Zur Kalkulation der spezifischen Oberflächen wurde der Oberflächenbedarf pro N_2-Molekül mit 0.162 $(nm)^2$ angesetzt.

7.4.3 Ergebnisse und Diskussion

Die zur Auflösung tatsächlich zur Verfügung stehende Oberfläche eines Solvendums ist nach der Beziehung von Noyes und Whitney (1897) eine wichtige Determinante der Lösungsgeschwindigkeit (LSG). Durch das Verfahren der BET-Oberflächenbestimmung können i.G.z. den meisten anderen Oberflächenmeßtechniken (z.B. Gaspermeationsmethode) auch sog. „Sackporen“ erfaßt werden. Auch diese können zur Erhöhung der LSG beitragen, vorausgesetzt, daß die fraglichen Solvendumpartikel vollständig vom Lösungsmittel benetzt werden. Die BET-Methode erscheint hier geeignet, oberflächenbedingte Differenzen der LSG verschiedener Korngrößen eines Arzneistoffes zu lokalisieren.

Tab.7.9: Ergebnisse der BET-Messungen

Parameter	Einheit	Lot# coarseS 200-315	Lot# 41688-01 („micronised“)
Spez.Oberfläche	m^2/g	0.049	2.418
SD	m^2/g	0.029	0.062
RSD	%	57.93	2.55
Einzelmessungen	n	6	4

Eine relative Standardabweichung (RSD) von nahezu 58 % bei der Vermessung des grob-kristallinen Pulvers Lot# coarseS 200-315 erscheint sehr hoch (Tab.7.9). Bei solch kleinen spezifischen Oberflächen von < 0.1 m^2/g sind Präzisionsabweichungen dieser Größenordnung aber aus meßtechnischen, apparativen und statistischen Gründen in Kauf zu nehmen und gelten durchaus als üblich. Insgesamt gesehen konnte die höhere absolute Substanzeinwaage (6- bis 10-fache Menge) bei Vermessung des kristallinen Felodipins den größeren statistischen Fehler nicht kompensieren. Es konnte ferner beobachtet werden, daß die Felodipinpulver bei Abkühlung im Stickstoffbad einen Farbwechsel von schwach hellgrün nach weiß erfahren. Dies mag mit einer gewissen kristallinen Elastizität des Felodipins zusammenhängen. Ein solches Verhalten kann bei vielen organischen Verbindungen beobachtet werden[122].

Fazit:

Die spezifische Oberfläche des mikronisierten Pulvers ist mit 2.42 m^2/g etwa 49 mal größer als die des kristallinen (0.05 m^2/g). Es ist daher zu erwarten, daß seine Lösungsgeschwindigkeit ceteris paribus ebenfalls deutlich höher ist (wenn auch nicht im selben Ausmaß). Voraussetzung hierfür ist aber, daß der Grad der Benetzung von mikronisierten und kristallinen Partikeln durch das Lösungsmittel ähnlich ist.

[122] Persönliche Mitteilung von Dr. Anne Juppo, Astra Hässle, Sweden (1998).

7.5 Benetzbarkeit und Kontaktwinkel

7.5.1 Einleitung und Problemstellung

Bevor sich Arzneistoffe in einer Flüssigkeit lösen können, müssen sie von derselben benetzt werden. Die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) hydrophober Arzneistoffe, zu denen auch Felodipin zu rechnen ist, wird oftmals durch deren schlechte Benetzbarkeit in wäßrigen LSG-Medien begrenzt (Buckton 1990, Lippold et. al. 1986, Schott et al. 1982, Finholt et al. 1968). In einem solchen Falle muß zur Auflösung eine hohe energetische Barriere überwunden werden. Dann jedoch wäre ein Großteil des im Rahmen von LSG-Tests stattfindenden Massentransfers nicht mehr ausschließlich transportkontrolliert. Die Bestimmung des Kontaktwinkels an den Phasengrenzen von Lösungsmittel und Arzneistoff gibt einen Hinweis auf den Grad der Benetzbarkeit des aufzulösenden Arzneistoffes. Eine solche Bestimmung kann mithilfe des Verfahrens der dynamischen Kontaktwinkel-Messung erfolgen. Damit die Benetzbarkeit des Arzneistoffes nicht maßgeblich die LSG limitiert sollte ein kritischer Wert des Kontaktwinkels an den Phasengrenzen von Lösungsmittel und Arzneistoff unterschritten werden (Lippold et al. 1986). Daher wurden die Kontaktwinkel hydroethanolischer Lösungen an Felodipin bestimmt, um die entsprechende Ethanol-Konzentration zu ermitteln, bei der die Benetzbarkeit des Felodipins seine LSG nicht mehr maßgeblich beeinflußt.

7.5.2 Theoretische Grundlagen

Eine gute Benetzbarkeit zwischen Flüssigkeit und Feststoff ist gegeben, wenn der Kontaktwinkel möglichst klein ist, $\cos(\Theta)$ also gegen den Wert 1 strebt. Dies ist der Fall, wenn sowohl die Oberflächenspannung der Flüssigkeit σ_L als auch die Grenzflächenspannung zwischen fester und flüssiger Phase (Γ) klein sind. Dieser Aussage liegt die Young-Gleichung zugrunde. Sie beschreibt den Zusammenhang von Grenzflächenspannung (zwischen fester und flüssiger Phase) Γ und dem Kontaktwinkel Θ.

$$\cos\Theta = \frac{\sigma_S - \Gamma}{\sigma_L}$$

Die Oberflächenspannungen von Feststoff und Flüssigkeit sind durch σ_S und σ_L gegeben.

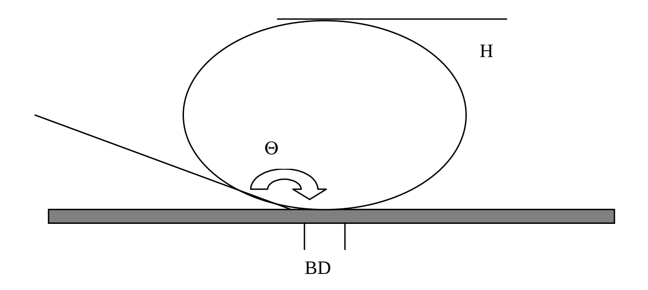
7.5.3 Material und Methodik

Zahlreiche Methoden zur Bestimmung von Kontaktwinkeln an Grenzflächen wurden beschrieben (z.B. Platten- oder Kapillar-Methoden). Eine Übersicht findet sich bei Neumann et al. (1979). Die hier verwendete Methode der dynamischen Kontaktwinkel-Messung mithilfe eines DAT (dynamic absorption and contact angle tester) zählt zu den „sessile drop“-Verfahren.

Meßprinzip

Bei der dynamischen Kontaktwinkel-Messung mithilfe eines DAT wird ein Flüssigkeitstropfen behutsam auf eine Feststoffoberfläche dosiert. Sobald der Tropfen auf derselben plaziert worden ist, wird durch ein optisches System der Verlauf der Tropfendeformation und gegebenenfalls die Penetration in die Feststoffoberfläche aufgezeichnet. Die Höhe des Flüssigkeitstropfens (H) und der Basis-Durchmesser (BD) sind primäre Meßparameter. Unter Annahme vertikaler Rotationssymetrie der Tropfen wird sodann aus den primären Meßparametern das Volumen und schließlich der korrespondierende Kontaktwinkel kalkuliert (Fig. 7.4).

Fig. 7.4: Prinzip der Bestimmung des Kontaktwinkels mithilfe des DAT-Verfahrens



Legende

Es bedeuten: Kontaktwinkel (Θ), Basis-Durchmesser (BD), Tropfen-Höhe (H)

Kalibration

Die Kalibration der Meßeinrichtung erfolgte mithilfe eines Metallblockes, der eine regelmäßige, reine und unveränderliche Oberflächenstruktur besaß. Tropfen von aqua bidestillata wurden hierzu auf der Oberfläche des Metallblockes vermessen. Die Resultate wurden tabelliert.

Tab.7.10: Kalibrierungsdaten für reines Wasser (MW±SD)

Tropfen-Parameter	Einheit	Soll-Wert	Ist-Wert
Basis-Durchmesser (BD)	mm	2.00	2.00±0.05
Höhe (H)	mm	1.00	0.98±0.02
Volumen (V)	µl	2.00	2.03±0.05
Kontaktwinkel (Θ)	°	90.0	88.9±1.0
Messungen	n	-	10

Kontaktwinkel hydroethanolischer Lösungen an Felodipin

Die Reinheit der verwendeteten Lösungsmittel beeinflußt die Messungen substantiell (Buckton 1990). Für die Herstellung der hydroethanolischen Gemische wurde daher von aqua bidestillata und hochreinem Ethanol Gebrauch gemacht.

Tab.7.11: Material zur Durchführung der Kontaktwinkelmessungen

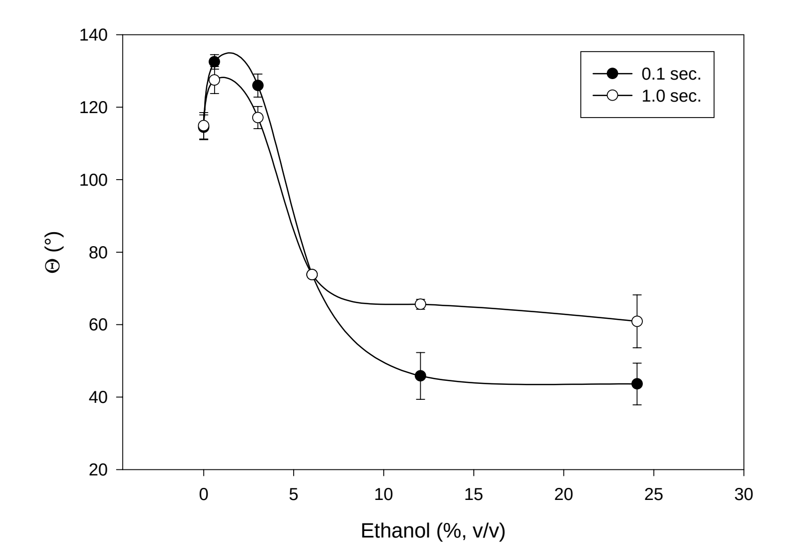
Meßsystem	Fibro 1121/1122 DAT	Fibro System AB, Stockholm (Sweden)
Felodipin	Lot# coarseS 200-315	Siebfraktion
Felodipin	Lot# 41688-01 („micronised“)	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Ethanol	99.5 % (V/V), gradient grade	Kemetyl AB, Haninge (Sweden)
Datenauswertung	DAT PROM Vers. 2.8+	Fibro System AB, Stockholm (Sweden)
Kalibration	Calibration kit Vers. 1.0	Fibro System AB, Stockholm (Sweden)
Kamera	CCD, monochrome	Fibro System AB, Stockholm (Sweden)

In genormten Vertiefungen eines Metallblockes wurden Pulverbetten aus grob-kristallinem Felodipin hergestellt. Nach dem Befüllen der Vertiefungen wurden die Felodipin-Oberflächen mit einem inerten Metallstempel unter gelinder Druckausübung manuell geglättet. Auf diese Weise wurden annähernd gleichartig beschaffene Arzneistoff-Oberflächen erzeugt. Alle Bestimmungen wurden mit jeweils separat zubereiteten Pulverbetten durchgeführt. Sodann wurden Ethanol-Wasser-Mischungen der folgenden Konzentrationen (v/v) zubereitet: 0 %, 0.6 %, 3 %, 6 %, 12.05 %, 24.1 %, 30.1 % und 36.1 %. Für jede dieser Mischungen wurden zwischen drei und acht Kontaktwinkelbestimmungen nach dem bereits beschriebenen Verfahren durchgeführt. Zur Ablösung des Tropfens von der Kapillare mußte dem Tropfen Impulsenergie zugeführt werden („stroke“). Damit diese nicht zu artifizieller Deformation des Tropfens führte, wurde stets die kleinstmögliche Stroke-Einstellung gewählt. Für die Arbeiten mit hydroalkoholischen Lösungen wurde die Einstellung von 5.6 (reines Wasser) auf 4.8 reduziert. Für die dynamischen Kontaktwinkel-Messungen wurden im Zeitraum von 0.1 sec. bis 10 sec. nach Auftreffen des Flüssigkeitstropfens insgesamt 50 Einzelwerte aufgenommen. Dies geschah mit einer integrierten monochromen CCD-Kamera. Zur Aufnahme eines Bildes benötigte diese 1 msec. in einem zeitlichen

Abstand von 20 msec. Primäre Meßparameter waren dabei die Höhe der Flüssigkeitstropfen (H) und deren Basis-Durchmesser (BD). Unter Annahme vertikaler Rotationssymetrie der Tropfen wurde sodann aus den primären Meßparametern das Volumen und schließlich der korrespondierende Kontaktwinkel kalkuliert.

7.5.4 Ergebnisse und Diskussion

Fig. 7.5: Nach 0.1 und 1.0 sec. ausgebildete Kontaktwinkel (Θ) an Felodipin-Pulverbetten gegen unterschiedlich konzentrierte hydroethanolische Lösungen (MW±SEM).



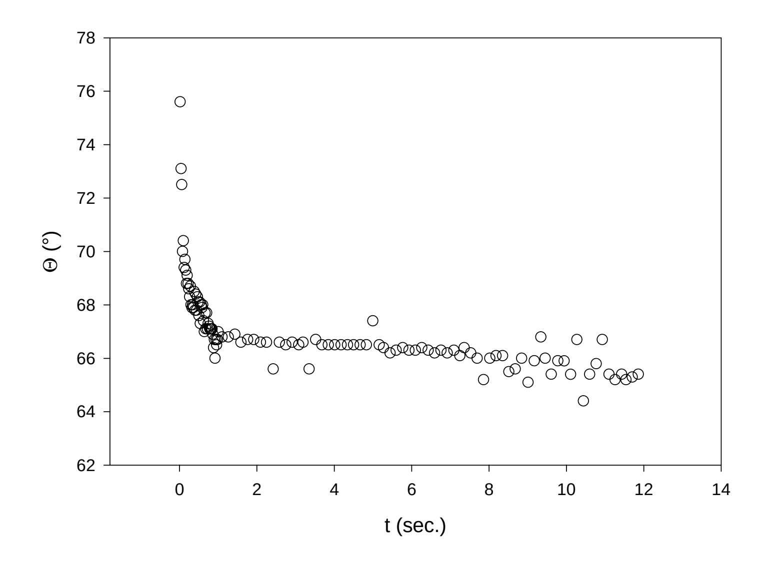
Der Kontaktwinkel von Felodipin gegen reines Wasser wurde zu 114.5°±3.4° (0.1 sec.) und 114.9°±3.7° (1.0 sec.) bestimmt (Fig. 7.5). Damit rechnet Felodipin zur Klasse der sehr hydrophoben Arzneistoffe. Bei einer Ethanolkonzentration von 24 % (v/v) betrug der Kontaktwinkel (MW±SEM) zwischen 43.6°±5.8° (0.1 sec.) und 60.9°±7.3° (1.0 sec.). Diese Größen stellen Richtwerte dar, denn die Messung an Pulverbetten ist aus verschiedenen Gründen problematisch. Ist die Grenzflächenspannung sehr hoch, werden an den porösen Oberflächen eines

Kompressates oder Pulverbettes meist etwas zu hohe Kontaktwinkel-Werte gemessen (Neumann et al. 1979). Ist die Grenzflächenspannung dagegen sehr niedrig, dann penetriert die Flüssigkeit zu rasch in das Pulverbett. In jedem Falle lagen die hier für Felodipin ermittelten Kontaktwinkeldaten oberhalb des „kritischen Kontaktwinkels“ von 40°. Lippold et al. (1986) zufolge stellt die Benetzbarkeit von Arzneistoffen bei LSG-Tests dann kein Limit dar, wenn ein „kritischer Kontaktwinkel“ von 40° unterschritten würde. In diesem Falle entspräche die dem LSG-Medium tatsächlich zugängliche Arzneistoff-Oberfläche auch der durch Oberflächen-Meßverfahren ermittelten[123]. Mit einem Ethanolgehalt von 24 % (v/v) konnte der kritische Kontaktwinkel von 40° nicht unterschritten werden. Bei Ethanolkonzentrationen von 30 % oder höheren Konzentrationen konnten dagegen keine konstanten Kontaktwinkel mehr vermessen werden, denn die Flüssigkeiten penetrierten innerhalb von weniger als 0.1 sec. in die Felodipin-Pulverbetten und lösten diese dabei an. Dasselbe traf für mikronisiertes Felodipin schon bei Ethanolkonzentrationen von 3 % zu. Es fällt ferner auf, daß unter Ethanol-Konzentrationen von 0.6 % und 3 % die ermittelten Kontaktwinkel sogar größer waren als diejenigen gegen reines Wasser. Der Grund für diesen erstaunlichen Befund ist gegenwärtig nicht klar. Möglicherweise aber handelt es sich um einen dynamischen Effekt (Buckton 1990). Dasselbe Phänomen wurde jedoch auch bei Kontaktwinkel-Messungen nach 1.0 sec. beobachtet. Der gleiche Effekt trat außerdem bei Kontroll-Messungen mit denselben Ethanol-Wasser-Mischungen an planen Polyethylen-Streifen in Erscheinung[124].

[123] Daß letzterem im Falle des Felodipins in dieser Arbeit nicht so war, zeigen außerdem auch die Untersuchungen zur korngrößenabhängigen LSG in Verbindung mit den Messungen der spezifischen Oberflächen nach BET.

[124] hier nicht präsentiert

Fig. 7.6: Zeitlicher Verlauf der Kontaktwinkel-Bestimmung bei Felodipin-Pulverbetten am Beispiel einer Ethanol-Lösung 12.05 %.



Fazit:

Die Benetzbarkeit von Felodipin bei einem Lösungsgeschwindigkeits-Test in reinem Wasser wäre mit einem Kontaktwinkel von mehr als 114° keinesfalls gewährleistet. Aber auch die Benetzbarkeit in hydroethanolischen Mischungen mit Ethanolkonzentrationen von etwa 24 % (v/v) könnte die Lösungsgeschwindigkeit von Felodipin noch teilweise limitieren. Bei einer Ethanolkonzentration von 24 % (v/v) betrug der Kontaktwinkel gegen Felodipin zwischen 43° und 61°. Um jedoch der Forderung nach Schwerlöslichkeit bei LSG-Tests zu hydrodynamischen Studien nachzukommen, konnte die Ethanolkonzentration der vorgesehenen Medien nicht weiter erhöht werden.

7.6 Löslichkeit von Felodipin

7.6.1 Bestimmung der Felodipinkonzentration in-vitro

Validierungsrelevante Aspekte

Zur Quantifizierung der Felodipinkonzentrationen bei der Bestimmung der Sättigungskonzentration C_s, also der „Löslichkeit" von Felodipin im betreffenden Dissolution-Medium, und für die in-vitro-Lösungsgeschwindigkeits-Untersuchungen (LSG-, Dissolution-Tests), wurden die analytischen Verfahren der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) und der UV-Spektroskopie herangezogen. Vor ihrer allgemeinen Anwendung wurden beide Methoden validiert. Für die vorliegende Untersuchung relevante Validierungskriterien (Methodenkennwerte) sind die *Empfindlichkeit,* die *Präzision* und die *Linearität* der Verfahren.

Die *Empfindlichkeit* ist der kleinste Unterschied in der Analytkonzentration, der methodisch noch faßbar ist. Sie geht aus der Steigung der Kalibrationskurve hervor. Steht eine große Änderung des unmittelbaren Meßsignals (z.B. der Peak-Fläche) einer relativ kleinen Änderung der eigentlichen Observablen (z.B. der Felodipin-Konzentration) gegenüber, so gilt die gewählte Methode als „empfindlich".

Zur Observablenquantifizierung muß ein reproduzierbarer Zusammenhang zwischen Wirkstoffkonzentration und Meßsignal (Meßgröße) hergestellt werden können. Es ist günstig, aber keinesfalls unabdingbar, wenn diese Korrelation *linear* ist. Der Zusammenhang muß dabei für Konzentrationen gelten, die in dem von der Methode geforderten Anwendungsbereich (Arbeitsbereich) liegen.

Die *Präzision* oder Genauigkeit einer Methode beschreibt die stochastische Streuung der Meßwerte um den Mittelwert. Im Allgemeinen, und so auch hier, genügt die Ermittlung des relativen Standardfehlers des Mittelwerts (SEM %), um das Maß der Abweichungen der Einzelmessungen vom determinierten Mittelwert zu kennzeichnen.

Es ist:

$$SEM(\%) = \frac{RSD}{\sqrt{n}}$$

wobei n die Anzahl der Messungen und RSD die relative Standardabweichung bedeuten. Die Wiederholpräzision ergibt sich aus dem Vergleich der Mittelwerte, die ceteris paribus aufgrund mehrfacher Durchführung derselben Analytik in kurzen Zeitabständen erhoben wurden. Die Vergleichspräzision resultiert aus der multiplen Durchführung derselben Analytik unter leicht veränderten Bedingungen. So wird z.B., wie hier geschehen, die Analyse in längeren Zeitabständen (an verschiedenen Tagen) wiederholt. Sie könnte aber auch durch einen anderen Operator oder an einem anderen Gerät durchgeführt werden.

Ob der determinierte Konzentrations-Mittelwert der „wahre“ Mittelwert ist, läßt sich nur durch die Überprüfung der *Richtigkeit*[125] einer Methode entscheiden. Hierzu sind aber „extra-methodische“ Kenngrößen notwendig (zertifizierte Referenzstandards, unabhängige Vergleichsmethode). Im vorliegenden Fall wurden sämtliche Untersuchungen mit Standards ausgeführt, die mit aus Isopropanol auskristallisiertem Felodipin des Originalherstellers[126] (Racemat, Reinheit > 99 %) bereitet wurden.

Die Konzentrationen an Felodipin wurden entweder mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) oder durch direkte UV-Spektrophotometrie bestimmt.

Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Über die verwendeten Materialien und Geräte zur Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie gibt die folgende Tabelle Auskunft.

[125] engl. „accuracy“

[126] Astra Hässle, Mölndal, Schweden

Tab.7.12: Material zur Durchführung der Felodipin-Analytik mittels HPLC

Pumpe 1	System Gold 116	Beckman Instr., San Ramon (USA)
Pumpe 2	Merck-Hitachi L-7110	Merck, Darmstadt
Autosampler	Perkin Elmer ISS 101	Perkin Elmer, Langen
UV-Detektor	Spectroflow 757	Kratos ABI, Ramsey (USA)
Säule	Superspher RP-18, 125-4	Merck, Darmstadt
Vorsäule	LiChrospher RP-select B, 5 µm	Merck, Darmstadt
Integrator	Shimadzu C-R5A	Shimadzu, Kyoto (Japan)
Reinstwasseranlage	Milli-Q	Millipore, Eschborn
Acetonitril	Gradient grade	Merck, Darmstadt
Methanol	Gradient grade	Merck, Darmstadt
Phosphorsäure, konz.	Dichte 1.71 g/cm^3	Fluka, Buchs (CH)
Na-dihydrogenphosphat	p.a., Monohydrat	Fluka, Buchs (CH)

Zur Quantifizierung des Felodipingehaltes der Proben wurde nach der Methode des externen Standards gearbeitet. Die instrumentellen Parameter sind tabelliert. Als stationäre Phase kam eine RP-18 Säule zum Einsatz. Die Detektion des Arzneistoffes erfolgte photometrisch, die Peak-Flächen wurden maschinell integriert.

Tab.7.13: Geräteparameter der HPLC-Analytik

Parameter	**Einstellung**
Gradient	isokratisch
Fluß	1.5 ml / min.
Injektionsschleife (Loop)	150 µl
Retention (Felodipin)	5.8 min. (23 °C) – 6.1 min. (20 °C)
Integratorslope	< 300
Probeninjektionsvolumina	50 µl oder 100 µl

Das Fließmittel (mobile Phase) bestand aus 40 Volumenanteilen Acetonitril, 20 Volumenanteilen Methanol und 40 Volumenanteilen eines Puffersystems pH=3. Dieses wurde wie folgt hergestellt: 138.0 g Natriumdihydrogenphosphat wurden mit

Milli-Q-Wasser ad 1000.0 ml gelöst. 50.0 ml dieser 1-molaren Lösung wurden sodann mit 8.0 ml einer 1-M Phosphorsäure versetzt und im Meßkolben ad 1000.0 ml aufgefüllt. Das Fließmittel wurde entgast. Zur Herstellung der Standards wurde das Felodipin auf einer Mikrowaage mit einer Genauigkeit von ± 0.01 mg eingewogen, mit 1 bis 2 ml Ethanol 96 % (v/v) „angelöst“ und anschließend mit mobiler Phase aufgefüllt.

Linearität und Präzision

Die lineare Korrelation zwischen Peak-Fläche und Wirkstoffkonzentration in den fraglichen Arbeitsbereichen wurde überprüft, indem je unterschiedliche Volumina (5, 10, 20, 50, 75, 100 und 150 µl) dreier Felodipin-Stammlösungen (C_1= 64.3 µg/ml, C_2=1398.1 µg/ml und C_3= 4080 µg/ml) injiziert wurden. Die Konzentrationsbereiche der so erhaltenen Eichgeraden überschnitten sich. Die Wiederholbarkeit der Einzelbestimmungen war zu prüfen, indem je 1000 µl der drei Stammlösungen 1:10 mit Fließmittel verdünnt wurden. Diese Lösungen wurden je drei mal einem chromatographischen Lauf unterzogen und die resultierenden Peak-Flächen integriert. Die Vergleichspräzision wurde mit sechs voneinander unabhängig hergestellten Standards ermittelt. Die Konzentrationen dieser Standards umfaßten den erwiesenen Linearitätsbereich von 0.3 bis 408 µg/ml. Der Gesamtfehler (Gesamt-Methoden-Fehler), referiert als relativer Fehler des Mittelwerts (SEM in %), setzt sich dabei aus den zufälligen, voneinander unabhängigen Fehlern der Einwaagen (< 0.15 %), der Volumenfehler beim Auffüllen der Meßkolben (< 0.2 %), der Injektionsschwankungen des Autosamplers (< 0.015 %) u.a. zusammen.

Selektivität und Stabilität

Das mögliche Hauptdegradationsprodukt des Felodipins (H 152/37) absorbiert bei 254 nm und würde unter den beschriebenen Konditionen im Chromatogramm bei Retentionszeiten von 1.1 bis 1.2 min. erscheinen. Die Analytik ist bei 362 nm für Felodipin selektiv. Eine Ultrabeschallung zur Lösungsbeschleunigung verbietet sich im vorliegenden Fall, weil hierdurch die Aluminium-Einwaageschiffchen („Alu-boats“) zertrümmert werden. Das entstehende Aluminiumgranulat führt zum raschen

Abbau des ansonsten über mehrere Wochen in Lösung photostabilen Felodipins. Wurden z.B. 100 ml einer Felodipinlösung (100 µg/ml) mit 38.25 mg Aluminiumgranulat (hergestellt aus Aluminiumfolie durch 5-minütige Ultraschallbehandlung) versetzt, und für 72 h bei 20°C in Dunkelheit aufbewahrt, so erfolgte nach dieser Zeit ein katalytisch beschleunigter Abbau des Felodipins um etwa 50 %.

UV-Spektroskopie

Die Bestimmungen der Felodipinkonzentrationen bei Durchführung von Dissolution-Tests mit mikronisiertem Material wurden UV-spektroskopisch vorgenommen. Die Absoptionsmaxima des Felodipins, aufgenommen in wäßrig-ethanolischen Lösungen (20 % und 50 %), liegen zwischen 361 nm und 363 nm. Für sämtliche Bestimmungen wurde also bei einer Wellenlänge von 362 nm und einer Spaltweite von 2 nm gearbeitet. Der Linearitätsbereich der UV-Spektrophotometrie wurde experimentell verifiziert bis zu Extinktionsminima von 0.01.

Tab.7.14: Material zur Durchführung der Felodipin-Analytik mittels UV-Spektroskopie

Mikroanalysenwaage	Supermicro S 4	Sartorius, Göttingen
UV-Spektrophotometer	U-3000	Hitachi, Kyoto (Japan)
Membranfilter	Rezist 30 / 0.45 µm	Schleicher&Schuell, Dassel
Ethanol	96 % (V/V) 410	Hedinger, Stuttgart
Quarzküvetten	1 cm	Hellma, Müllheim

Die Erfassung des Felodipins mithilfe der UV-Spektroskopie erfolgte bei Raumtemperatur gegen das jeweils verwendete Dissolution-Medium. Vor der Vermessung bei 362 nm wurden die Proben mit Medium 1:1 verdünnt. Da auch sämtliche Proben eines regulären Dissolution-Tests vor der photometrischen Vermessung gefiltert werden sollten, wurde so auch mit den Validierungs-Proben verfahren.

Ergebnisse der Validierungen

Die Validierungsresultate der analytischen Verfahren sind in der folgenden Tabelle dargestellt (Tab.7.15).

Tab.7.15: Validierungsresultate der analytischen Verfahren

Parameter	UV-Spektroskopie	HPLC
Linearität		
f(x) = mx + b	f(x) = UV-Absorption	f(x) = Peak-Fläche
m ± SD $p < 0.001$	0.0191 ± 0.0001	12956 ± 41.91
b ± SD $p < 0.05$	0.0011 ± 0.0002	1308 ± 100.04
Korrelationskoeffizient R^2	0.9993	0.9997
Vergleichspräzision		
SEM (%)	0.52	0.32
Wiederholpräzision		
SEM (%)	0.28	0.19

Fazit:

Die analytischen Verfahren der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) und der UV-Spektroskopie sind im Rahmen der vorgesehenen Untersuchungen geeignet zur Quantifizierung der Felodipinkonzentrationen.

7.6.2 Sättigungslöslichkeit von Felodipin

Sättigungslöslichkeit in reinen Ethanol-Wasser-Gemischen

Die Sättigungslöslichkeit (C_s) von Felodipin wurde in verschiedenen Ethanol-Wasser-Gemischen bestimmt. Diese wurden bei 20 °C hergestellt und wiesen folgende Ethanol-Konzentrationen (v/v) auf: 0.00; 6.08; 12.16; 18.24; 24.32 und 30.41 %.

Tab.7.16: Material zur Durchführung der Löslichkeitsbestimmungen von Felodipin in-vitro

Mikroanalysenwaage	Supermicro S 4	Sartorius, Göttingen
Analysenwaage	AB 204	Mettler Toledo, Gießen
Alu-boats	0.12 ml	Fischer, Frankfurt
Glasspritzen	Fortuna Optima 5 ml	Fischer, Frankfurt
Felodipin	Lot 41688-01 („micronised“)	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Felodipin	Lot# coarseS 200-315	Siebfraktion
Szintillationvials	20 ml	Fischer, Frankfurt
Ethanol	96 % (V/V) 410	Hedinger, Stuttgart
PTFE-Filter	Minisart SRP 25	Sartorius, Göttingen
Inkubator	Heraeus B 12	Heraeus, Hanau
HPLC-Anlage	vgl. Tab.7.12	vgl. Tab.7.12

Ein konstanter relativer Überschuß[127] eines äquivalenten Gemisches an mikronisiertem und kristallinem Felodipin wurde in Szintillationvials eingewogen und 15 ml des jeweiligen Lösungsmittels addiert. Die Gefäße wurden gut verschlossen auf einen moderat schwingenden Rütteltisch plaziert und im Inkubator bei 37 °C in Bewegung gehalten. Nach 6, 24, 48 und 72 h wurden Proben gezogen um sicherzustellen, daß sich das System im Gleichgewicht befindet und die Sättigungskonzentration erreicht wurde. Die Proben wurden rasch mit Glasspritzen entnommen und durch Teflon-Membranfilter von solidem Material getrennt. Alle hierfür notwendigen Gerätschaften wurden auf 38 °C vortemperiert. Das Filtrat wurde in vorgewärmte Schraubdeckelgläser überführt und mit Ethanol 96 % im Verhältnis 1:1 verdünnt, um zu vermeiden, daß bereits gelöstes Felodipin durch Abkühlung auf Raumtemperatur repräzipitiert. Nach Abkühlung und geeigneter Verdünnung wurde der Gehalt an gelöstem Felodipin mittels HPLC bestimmt. Hierfür wurden 50 oder 100 µl in die Anlage injiziert. Nach je sechs Proben erfolgte eine Vermessung des externen Standards. Sämtliche Experimente wurden dreifach ausgeführt, d.h. für jede Löslichkeitsbestimmung und jedes Lösungsmittel wurden mindestens je drei Proben angesetzt.

[127] Die resultierenden Sättigungskonzentrationen einer Löslichkeitsbestimmung scheinen auch von der relativen Menge des eingesetzten Überschusses an solider Substanz abhängen zu können (Mosharraf et al. 1996).

Bei Bestimmungen der Sättigungslöslichkeit von Arzneistoff-Pulvern, die aufgrund ihrer Partikelverteilung nennenswerte Anteile an mikropartikulärem Material enthalten können, ist besonders auf ausreichende Äquilibrierung zu achten. Die hohe Grenzflächenenergie und der damit verbundene Lösungsdruck können nämlich zur Ausbildung einer übersättigten Lösung führen. Diese kann kinetisch kontrolliert über einen längeren Zeitraum in einen stabilen Zustand übergehen. Nimmt man die Proben zu früh, so mißt man nicht die Sättigungslöslichkeit C_s des stabilen Systems, sondern eine „intermediäre“ Sättigungslöslichkeit. Das Erreichen des Löslichkeits-Plateaus wurde daher bei jeder der Bestimmungen durch zwei weitere Probenahmen im Abstand von 12 h bestätigt.

Tab.7.17: Löslichkeit (Sättigungskonzentration C_s) von Felodipin (MW±SD) in hydroethanolischen Lösungsmitteln verschiedener Konzentrationen bei 37 °C.

Ethanolkonzentration in % (v/v)	**Löslichkeit (C_s) in (µg/ml)**
0.00	nicht nachweisbar
6.08	nicht nachweisbar
12.16	nicht nachweisbar
18.24	2.56 ± 2.20 (n=3)
24.32	17.65 ± 4.14 (n= 6)
30.41	111.63 ± 3.88 (n=4)

Mit den verfügbaren analytischen Prozeduren konnte bis zu einer Ethanolkonzentration des Mediums von 12.16 % (v/v) kein gelöstes Felodipin detektiert werden. Bei Steigerung der Ethanolkonzentration jedoch konnte die Löslichkeit des Felodipins soweit verbessert werden, daß die Durchführung von Lösungsgeschwindigkeits-Tests möglich wurde. Da dem Medium keinerlei Tenside zugesetzt worden waren, kann die löslichkeitsteigernde Wirkung des Ethanols auf die verbesserte *Benetzbarkeit* der hydrophoben Felodipin-Oberflächen zurückgeführt werden. Die verbesserte Benetzbarkeit wiederum ist das Resultat gesteigerter

Ähnlichkeit der Polarität der ternären Kombination von Ethanol-Wasser und Felodipin im Vergleich zum binären System aus Wasser und Felodipin.

Sättigungslöslichkeit in hydroalkoholischen Tensid- Lösungen

Die Sättigungslöslichkeit (C_s) von Felodipin wurde auch in cremophorhaltigen hydroalkoholischen Lösungsmitteln unterschiedlicher Tensidkonzentration bestimmt. Dies geschah zum einen, um abzuschätzen, welche Tensidmengen dem Medium zugesetzt werden müßten, um eine ausreichende Benetzung des Felodipins zu gewährleisten. Zum anderen aber, um Hinweise auf einen möglichen Synergismus der löslichkeitssteigernden Wirkung von Tensiden in Kombination mit Ethanol zu erhalten. Die untersuchten Cremophorkonzentrationen lagen alle noch mindestens um den Faktor 40 unterhalb der CMC[128]. Die Resultate sind im folgenden tabelliert:

Tab.7.18: Löslichkeit (Sättigungskonzentration C_s) von Felodipin (MW ± SD) in verschiedenen Lösungsmitteln bei 37 °C

Lösungsmittel	**Löslichkeit (C_s) in µg/ml**
98.2 mg/l Cremophor RH 40 in Wasser	nicht nachweisbar
1964 mg/l Cremophor RH 40 in Wasser	28.8 ± 2.5
9.82 mg/l Cremophor RH 40 in Ethanol 24.32 % (v/v)	15.2 ± 3.7

Die Löslichkeit von Felodipin in einem Kombinationsmedium von 9.82 mg/l Cremophor RH 40 in Ethanol 24.32 % (v/v) liegt mit 15.2 µg/ml im gleichen Bereich (Tab.7.18) wie die in der reinen Ethanol-Wasser-Mischung (Tab.7.17). Das nichtionische Polyoxyethylenderivat des Rizinusöls führt trotz starker Solubilisationskapazität[129] nicht zu einer Löslichkeitserhöhung. Da weit unterhalb der CMC gearbeitet wurde, läßt sich daraus schließen, daß mithin keine Veränderung der *Benetzbarkeit* von Felodipin durch das Tensid gegenüber der reinen Ethanol-Wasser-Mischung eingetreten ist. Es müßten erhebliche Mengen an (stark schäumendem)

[128] Kritische Mizell(bildungs)-Konzentration. Diese liegt für Cremophor in Wasser bei etwa 0.039 % (w/v). Cremophor RH 40 wurde bezogen von der BASF AG, Ludwigshafen.

[129] 1 ml einer Cremophorlösung 25 % (v/v) solubilisieren z.B. 88 mg Vitamin-A-palmitat.

Cremophor RH 40 eingesetzt werden (ca. 1.5 g/l), um einen mit Ethanol vergleichbaren Benetzungseffekt zu erzielen.

Fazit:

Ein hydroalkoholisches Lösungsmittel mit einer Ethanolkonzentration von 24.32 % (v/v) führt durch Verbesserung der Benetzbarkeit zu einer ausreichenden Steigerung der Löslichkeit von Felodipin. Die erzielte Löslichkeit ist andererseits nicht zu hoch, um hydrodynamisch diskriminierende Lösungsgeschwindigkeits-Tests durchzuführen. Der Zusatz eines Tensids erbringt keine weiteren Vorteile.

8 Auswahl und Validierung der Medienzusammensetzung

8.1 Problemstellung

Für die in-vitro-Untersuchungen zum korngrößenabhängigen Einfluß der Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit von Felodipin mußte ein möglichst einfach zusammengesetztes Dissolution-Medium[130] gesucht werden. Komplexe Mediengemische können auf Solvendumpartikeln sich ausbildende hydrodynamische Grenzschichten (GS) in unkontrollierbarer Weise modifizieren. Veniamin G. Levich[131] erklärt den Einfluß oberflächenaktiver Substanzen auf die GS sinngemäß (Levich 1962, § 69): An bereits vorhandenen oder durch die Fluidbewegung verursachten Protrusionen kommt es zu einer irregulären Verteilung der Tensidmoleküle an der Partikeloberfläche und damit in der Grenzschicht. Dies führt zur Variation der Grenzflächenspannung entlang der Solvendum-Oberfläche. Infolgedessen greifen die vektoriell normal zur Solvendum-Oberfläche stehenden Schubkräfte des Fluids an verschieden lokalisierten Oberflächenpunkten unterschiedlich stark an. Wenn aber die Grenzflächenspannungen regional variieren, dann treten zusätzlich auch Tangentialkräfte von Stellen kleinerer Grenzflächenspannung zu Stellen größerer Grenzflächenspannung in Erscheinung. Eine Veränderung des tangentialen Kräftefeldes an der Partikeloberfläche aber modifiziert die hydrodynamische Grenzschicht[132]. Chang et al. (1991) stellten nach Addition von Makromolekülen (Guar) eine Änderung der Strömungscharakteristik des Dissolution-Mediums fest, die nachweislich nicht auf die Viskositätserhöhung des Mediums zurückzuführen war, denn dieser Effekt wurde bei Herbeiführen derselben erhöhten Viskosiät mittels Propylenglykol nicht beobachtet.

---

[130] Die Begriffe „Dissolution“ und „Lösungsgeschwindigkeit“ werden synonym gebraucht.

[131] Der Physikochemiker Veniamin Grigorievich Levich war polnisch-russischer Abstammung und Schüler L.D. Landau`s. Als korrespondierendes Mitglied der sowjetischen Akademie der Wissenschaften publizierte er bahnbrechende Arbeiten in der Elektrochemie. 1952 erschien die 1. Aufl. der bis heute grundlegenden Monographie „Physicochemical Hydrodynamics“.

[132] Auch Higuchi sieht einige Unwägbarkeiten mit additivhaltigen Dissolution-Medien (vgl. Higuchi 1967).

Ferner kann beim Arbeiten mit Tensiden der effektive Diffusionskoeffizient eines Solvendums, z.B. eines Arzneistoffmolekels, bei Überschreiten der CMC[133] durch Ausbildung von Mizellaggregaten verringert werden. In diesem Fall wären auch der Massentransfer und die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) reduziert (Grimberg et al. 1995), da der Diffusionskoeffizient dem Radius des diffundierenden Arzneistoffmoleküls reziprok proportional ist (Higuchi 1967). Schließlich kann unter höheren Agitationsraten eines LSG-Tests auch die Desorption von Solubilisator-Molekülen aus der Solvendum-Oberfläche die LSG wesentlich mitbestimmen (Chan et al. 1976). Um für Massentransferstudien mit dem schwer wasserlöslichen Felodipin dennoch zu analytisch faßbaren Konzentrationen zu gelangen, mußte auf anderem Wege das Problem der Benetzbarkeit der Partikeloberflächen gelöst werden. Deshalb fiel die Wahl auf ein hydroalkoholisches Dissolution-Medium: Ein Ethanol-Wasser-Gemisch wurde verwendet. Hydroalkoholische Dissolution-Medien sind immer dann von Nutzen bei Ausführung von LSG-Tests, wenn die Partikelbenetzbarkeit groß, die Löslichkeit jedoch klein gehalten werden soll (Niebergall et al. 1963).

Vorteile eines hydroalkoholischen Dissolution-Mediums

Die Vorteile der hydroalkoholischen Lösung gegenüber tensidhaltigen Pufferlösungen zum Gebrauch als Medium bei Dissolutiontests sind generell folgende:

- Luftblasenbildung ist, besonders z.B. im Falle eines Durchflußzellentestgerätes, ein gravierendes Problem, das mit einem hydroalkoholischen Medium weitgehend vermieden wird.
- Hydroalkoholische Medien schäumen nicht beim Entgasen.
- Die Ausbildung einer hydrodynamischen Grenzschicht an der Solvendumoberfläche von Partikeln wird nicht beeinträchtigt.
- Der effektive Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs bleibt annähernd unverändert.

Da es bei vorliegender Arbeit vor allem darum geht, prinzipiell die Einflüsse der Hydrodynamik auf den Massentransfer und die LSG im gegebenen Testsystem von Paddle-Apparatur und Felodipin zu beleuchten, steht der Wahl eines

[133] CMC = kritische Mizellbildungs-Konzentration

hydroalkoholischen Mediums das Argument mangelnder „physiologischer Ähnlichkeit“ *nicht* entgegen. Im übrigen ist auch fraglich, ob die gegenwärtig verwendeten Dissolutiontest-Apparate und Medien mit artifiziellen Tensidkombinationen geeignet sind, die „Physiologie in-vivo“ (Rhythmik der Gallensalzfreisetzung, wechselnde Zusammensetzung des Chyme, gastrointestinale Hydrodynamik) auch nur näherungsweise zu simulieren.

8.2 Grundlagen

Werden hydroalkoholische Flüssigkeiten als Dissolution-Medien bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests eingesetzt und dabei längere Zeit auf 37 °C erhitzt, so ist es möglich, daß sich ihre Zusammensetzung durch fraktionierte Verdunstung v.a. der alkoholischen Komponente verändert. Da zudem bei der von uns gewählten Entgasungsmethode das Dissolution-Medium kurzfristig vermindertem Druck ausgesetzt ist, könnte auch hierbei Ethanol verdunsten und die Medienzusammensetzung bis zum Erreichen einer azeotropen Konzentration variieren. Die möglichen Veränderungen der Ethanolkonzentration des Mediums wurden deshalb pyknometrisch validiert. Zur Bestimmung der Ethanolkonzentration von Ethanol-Wasser-Mischungen wurde ein validiertes Arzneibuchverfahren eingesetzt. Das Verfahren des DAB 10 ist die Pyknometrie.

Grundlagen der Pyknometrie

Die Dichte einer Ethanol-Wasser-Mischung korreliert mit ihrer Ethanolkonzentration. Es ist deshalb möglich, letztere über eine Dichtebestimmung der fraglichen Mischung zu errechnen. Die absolute Dichte ρ_{20} (in g/cm^3) einer Ethanol-Wasser-Mischung bei 20 °C bestimmt sich zu:

$$\rho_{20} = (\delta_{20}^{20} \cdot 0.9970 + 0.0012)$$

dabei ist δ_{20}^{20} die relative Dichte der fraglichen Mischung, 0.9970 ist die absolute Dichte des reinen Wassers bei 20 °C, 0.0012 die Korrektur für den Luftauftrieb. Die relative Dichte einer Substanz ist das Verhältnis zwischen der Masse eines bestimmten

Volumens dieser Substanz bei 20 °C und der Masse eines gleichen Volumens Wasser bei derselben Temperatur.

8.3 Material und Methodik

Herstellung des hydroalkoholischen Gemisches

Mit Ethanol 96 % (v/v) wurden 2000 ml einer wäßrigen Ethanollösung hergestellt. Die absolute Dichte reinen Ethanols bei 20 °C beträgt 0.7893 g/cm^3. Das so hergestellte Ethanol-Wasser-Gemisch hatte also tatsächlich einen Ethanolgehalt von 19.20 % (w/v), 20.26 % (w/w) oder 24.32 % (v/v).

Tab.8.1: Material zur Durchführung der Medienvalidierung mittels Pyknometrie

Membranpumpe	Vakuubrand RZ 2	Vakuubrand, Wertheim
Analysenwaage	AB 204	Mettler Toledo, Gießen
Glaspyknometer	Jenaglas, 50,0 ml (20°C)	Fischer, Frankfurt
Dissolutiontester	DT 6	Erweka, Heusenstamm
Ultraschallbad	Transsonic Digital T 790/H	Elma, Singen
Ethanol	96 % (V/V) 410	Hedinger, Stuttgart
V2A-Kanülen	2 mm x 100 mm	Fischer, Frankfurt
Reinstwasseranlage	Milli-Q	Millipore, Eschborn
Glasspritzen	Fortuna Optima 5 ml	Fischer, Frankfurt
Magnetrührer	RCT (IKA-Lab)	Fischer, Frankfurt

Die relative Dichte der Ethanol-Wasser-Mischung wurde bestimmt, indem 50.0 ml im Pyknometer bei 20 °C genau gewogen wurden. Ebenso wurde mit reinem Wasser verfahren. Die absolute Dichte der ethanolischen Lösungen wurde mit obiger Formel errechnet. Mit Hilfe der Ethanoltabellen des Arzneibuches (DAB 9, Anhang VIII.N.3, 1986) kann hieraus auf die Ethanolkonzentration (v/v) der Lösungen geschlossen werden. Alle Flüssigkeiten wurden vor dem Einfüllen in die Pyknometer entgast und im Wasserbad auf 20 °C (± 0.5 °C) temperiert. (Die Volumenzunahme einer Ethanollösung 20 % (w/v) bei Temperatursteigerung von 20 °C auf 37 °C beträgt beispielsweise ca. 0.5 %).

Entgasung

Zur Bestimmung der Wirkung des Entgasens auf die Ethanolkonzentration wurden die reinen Komponenten des Gemisches (Wasser und Ethanol) vor Vereinigung *getrennt* entgast. Dies war deshalb notwendig, weil der Entzug physikalisch gelöster Luft die Dichte vergrößern und damit einen möglichen Ethanolschwund kaschieren könnte. Sodann wurden die Komponenten mit äußerster Sorgfalt sehr langsam gemischt, um nicht erneut Luft in das System einzuarbeiten. Die Mischung wurde nach dem bereits bekannten Verfahren (Diebold et al. 1998, vgl. Kap. III 10) entgast. Nach 1, 5, 10 und 15 min. wurden Proben gezogen und wie beschrieben pyknometrisch vermessen. Die Abnahme der Ethanolkonzentration in Volumenprozent wurde errechnet. Es wurde jeweils eine Dreifachbestimmung durchgeführt.

Dissolution-Test

Um den Verdunstungsverlust des hydroalkoholischen Mediums an Ethanol während eines Dissolution-Tests evaluieren zu können, wurde in drei unterschiedlich lokalisierten Behältern ein Dissolution-Test bei 37 °C simuliert. Die Auflösungs-Gefäße wurden wie üblich abgedeckt. Im Abstand von 60 min. wurden je 55 ml Proben entnommen und deren Ethanolkonzentrationen bestimmt.

8.4 Ergebnisse

Entgasung

Nach 1, 5 und 10 min. Entgasungszeit konnte keine Abnahme des Ethanolgehaltes der Mischung festgestellt werden. Erst nach 15 min. zeigte sich eine geringe Reduktion des Ethanolgehaltes von 24.32 % (v/v) auf 24.18 % (v/v). Diese Abnahme bewegt sich noch im Bereich der methodischen Empfindlichkeit der Pyknometrie (± 0.1-0.2 % v/v).

Dissolution-Test

Die Ergebnisse der simulierten Lösungsgeschwindigkeits-Tests sind tabelliert.

Tab.8.2: Veränderung der Ethanolkonzentrationen des Testmediums (MW ± SD, n=3)

Zeit (min.)	Ethanolkonzentration % (v/v)
0	24.32 ± 0.1
60	24.13 ± 0.2
120	23.91 ± 0.2
180	23.68 ± 0.1

Die Medienzusammensetzung verändert sich im Laufe eines Dissolution-Tests nur geringfügig (Tab.8.2). Unter „sink-conditions“ und wenn nicht gerade an einer „Löslichkeitsschwelle“ des Systems „Solvendum-Solvens“ gearbeitet wird, kann davon ausgegangen werden, daß dieser Einfluß auf die Sättigungslöslichkeit C_s von marginaler Bedeutung für die Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes bleibt. Es gilt außerdem zu bedenken, daß auch wäßrige Puffersysteme während des Dissolution-Tests durch Wasserverdunstung einer „aufkonzentrierenden“ Veränderung unterliegen können.

Fazit:

Das ethanolische Dissolution-Medium bleibt sowohl während der Entgasungsprozedur als auch während des Dissolution-Tests in seiner Zusammensetzung für die Dauer von 120 min. *ausreichend stabil*. Es findet seiner Vorteile wegen Verwendung für LSG-Tests mit Felodipin.

9 Validierung der Lösungsgeschwindigkeits-Testapparatur

9.1 Einleitung

Um einen geräteinduzierten systematischen Fehler der späteren Untersuchungsmethodik ausschließen zu können, müssen Lösungsgeschwindigkeits-Testapparaturen vor ihrem experimentellen Einsatz validiert werden (USP 23, Ph. Eur. 1997). Dabei wird geprüft, ob das fragliche Instrument unter definierten Bedingungen die zu erwartenden Resultate liefern kann. Die Validierung des Dissolution-Testgerätes[134] umfaßt dessen Qualifizierung und Kalibrierung.

Qualifizierung

Um eine Verwechslung auszuschließen, wurden die „paddle“ (Rührblätter) und „basket“ (Körbchen) der LSG-Apparatur DT6 mit einem Schlageisen am Schaft von 1 bis 6 durchnumeriert. Auch die zugehörigen Gefäße wurden gekennzeichnet. Die Gefäße wurden mittig angeordnet. Die Schäfte wurden in Rotation versetzt. Durch Einlegen der Lochscheibe wurde die zentrale Orientierung visuell überprüft. Paddle #3 zeigte die größten Abweichungen (ca. ±1-2 mm). Diese Abweichung wird noch als zulässig erachtet (Hanson 1991). Die Rührgeräte wurden gemäß USP 23 mit dem dafür vorgesehenen Abstandshalter in einer Höhe von 2.5 cm (± 0.2 cm) vom tiefsten Punkt der Gefäße aus fixiert. Die Drehgeschwindigkeitsanzeige war im Leerbetrieb bis 200 rpm proportional (Sperre bei 220 rpm), die Regelung auch bei Beschickung mit Dissolution-Medium elastisch. Die Rotationsgeschwindigkeit blieb stabil und schwankte keinesfalls um mehr als die tolerierten 4 %. Die Temperaturanzeige wurde mit einem geeichten Digitalthermometer auf ihre Genauigkeit hin überprüft: Bei eingestellten 37.4 °C (Heizspirale) hatte das Bad 37.1 °C (± 0.1 °C) und ein wäßriges Medium 37.0 °C (±0.1 °C). Das Wasserbad wurde nicht gleichmäßig beheizt. Das am weitesten von der Heizspirale entfernte Gefäß wies eine um 0.15 °C niedrigere Temperatur auf. Diese Abweichung liegt noch im Toleranzbereich der USP (± 0.5 °C).

Kalibrierung

Die vorgesehene Apparatur ist prinzipiell geeignet zur Durchführung von Lösungsgeschwindigkeits-Studien, wenn die mit den standardisierten Kalibratoren für zwei unterschiedliche Rührgeschwindigkeiten erhaltenen Ergebnisse innerhalb definierter Toleranzgrenzen liegen (Tab.9.1). Die „Kalibratoren“ bestehen aus zwei Standard-Tablettentypen. Die Salicylsäure-Tablette repräsentiert eine Reinstoff-Verpressung, die Prednison-Tablette eine Hilfsstoff-Verpressung.

Tab.9.1: Toleranzgrenzen der Kalibration

Rotation (**paddle**)	% gelöst nach 30 min. 50 rpm	% gelöst nach 30 min. 100 rpm
Prednisonkalib.tbl.	41-54	57-66
Salicylsr.kalib.tbl.	13-22	16-26

Rotation (**basket**)	% gelöst nach 30 min. 50 rpm	% gelöst nach 30 min. 100 rpm
Prednisonkalib.tbl.	7-20	36-60
Salicylsr.kalib.tbl.	15-20	23-29

9.2 Material und Methodik

Folgende Materialien und Geräte fanden Verwendung:

Kalibratortabletten („Kalibratoren“)

1. Prednison: USP Dissolution Calibrator. Disintegrating Type Prednisone Tablets. 50 mg. Lot K, (USPC. Inc., Rockville. MD, USA).

2. Salicylsäure: USP Dissolution Calibrator. Non-Disintegrating Type Salicylic Acid Tablets. 300 mg. Lot L, (USPC. Inc., Rockville. MD, USA).

Die Kalibratortabletten wurden sorgfältig von anhängenden Abriebpartikeln befreit. Die Standardsubstanzen wurden ca. 3h im Trockenschrank bei 105°C normiert und nach dem Abkühlen im Exsikkator genau eingewogen. Um den Prednison-Standard zu

[134] Die Begriffe „Dissolution“ und „Lösungsgeschwindigkeit“ werden synonym gebraucht.

lösen, wurde das Prednison in ca. 50 ml Ethanol 96 % (V/V) aufgenommen und anschließend mit aqua bidest. ad 1000.0 ml aufgefüllt. Die Salicylsäure wurde mit dem 0.05 M Phosphatpuffer pH 7.4 der USP aufgefüllt auf 1000.0 ml. Davon ausgehend wurden Verdünnungsreihen zur Aufnahme der Standardkurven erstellt. Die Lösungen wurden im Ultraschallbad entgast.

Tab.9.2: Material zur Validierung des Dissolution-Testgerätes DT 6

Microanalysenwaage	Supermicro S 4	Sartorius. Göttingen
Analysenwaage	AB 204	Mettler Toledo. Gießen
UV-Spectrophotometer	U-3000	Hitachi. Kyoto (Japan)
Dissolutiontester	DT 6	Erweka. Heusenstamm
Ultraschallbad	Transsonic Digital T 790/H	Elma. Singen
Membranfilter	Rezist 30 / 0.45 µm	Schleicher&Schuell. Dassel
Ethanol	96 % (V/V)	Merck. Darmstadt
Prednison	Pulv. DAB 10	Caelo. Hilden
K-dihydrogenphosphat	p.a.	Merck. Darmstadt
Salicylsäure	Pulv. DAB 10	Wasserfuhr. Bonn
Natronlauge	1 N	Merck. Darmstadt

Dissolution-Medien

Als Dissolution-Medien fanden Verwendung: Für die Prednison-Tabletten aqua bidestillata und für die Salicylsäure-Tabletten „Phosphate Buffer“ pH 7.4 nach USP 23, der wie folgt hergestellt worden war: 34.03 g Kaliumdihydrogenphosphat wurden in ca. 1.25 l Wasser gelöst und 195.5 ml 1M Natronlauge zugefügt. Nach Auffüllen auf annähernd 5000 ml wurde tropfenweise mit 1M Natronlauge auf pH 7.4 eingestellt. Die Dissolution-Tests wurden in je 6 Gefäßen mit 900 ml (± 1 %) Medium bei je 2 Rührgeschwindigkeiten (50 rpm und 100 rpm) sowohl mit den Prednison- als auch mit den Salicylsäure-Kalibratortabletten im Erweka DT 6 Lösungsgeschwindigkeits-Tester durchgeführt. Die Medien wurden entgast (Diebold et al. 1998). Nach 30 min. wurden im Abstand von 1 min. Proben (ca. 15 ml) manuell gezogen und anschließend durch Membranfilter portionsweise in Szintillationvials filtriert. Die ersten 3-4 ml des Filtrats wurden verworfen. Nach dem Abkühlen wurden

die Proben UV-spektrometrisch gegen das jeweilige reine Lösungsmittel vermessen (Quarzküvette 1 cm, Spaltweite 2.0 nm, Wellenlängen: Prednison (242 nm), Salicylsäure (296 nm)). Es wurde jeweils eine Dreifachmessung durchgeführt. Aus den gemittelten Konzentrationswerten wurden die gelösten Kalibratorleitstoffmengen in % der eingesetzten Mengen berechnet.

9.3 Ergebnisse

Tab.9.3: Ergebnis der Kalibration (paddle-Apparatur)

N=6 Rotation (**paddle**)	% gelöst nach 30 min. 50 rpm	% gelöst nach 30 min. 100 rpm
Prednisonkalib.tbl.	41.1 - 50.3	61.0 - 62.8
MW ± RSD (%)	46.7 ± 6.9	61.8 ± 1.0
Salicylsr.kalib.tbl.	14.2 - 18.1	20.1 - 25.6
MW ± RSD (%)	16.0 ± 8.5	23.5 ± 9.4

Tab.9.4: Ergebnis der Kalibration (basket-Apparatur)

N=6 Rotation (**basket**)	% gelöst nach 30 min. 50 rpm	% gelöst nach 30 min. 100 rpm
Prednisonkalib.tbl.	7.3 - 13.5	40.4 - 48.7
MW ± RSD (%)	9.5 ± 25.1	44.2 ± 7.4
Salicylsr.kalib.tbl.	16.8 - 18.4	24.5 - 26.3
MW ± RSD (%)	17.4 ± 3.4	25.5 ± 2.8

Alle Kalibratortabletten zeigten durch mechanische Einwirkung bedingten Abrieb. Für die Salicylsäurekalibratoren, eine Reinstoffverpressung, wurden zur Ermittlung des Ausmaßes der Friabilität die wirklichen Gewichte der eingesetzten Tabletten ermittelt. Dabei ergaben sich Abweichungen vom angegebenen Nominalgewicht (300 mg) von fast 4%. Werden die tatsächlichen Tablettengewichte zur Berechnung der Wiederfindungsraten herangezogen so fallen diese durchweg höher aus. Die erhaltenen Differenzen bewegen sich lediglich zwischen 0.22 % und 0.90 %. Für die Prednison-Tabletten wird dieser Unterschied im Mittel noch um den Faktor 6 verkleinert, da der Wirkstoffgehalt der nominal 300 mg schweren Tabletten nur 50 mg

beträgt. Auffällig ist ferner die große Streuung der Basket-Apparatur bei 50 rpm für die Prednisontabletten. Sämtliche Werte liegen jedoch noch innerhalb der tolerierten Grenzen (Tab.9.3-4).

Fazit:

Die vorgesehene Testapparatur DT6 ist geeignet zur Durchführung von Lösungsgeschwindigkeits-Studien nach USP 23 und Ph. Eur. 1997.

10 Präparative Entgasung von Lösungsgeschwindigkeits-Medien

10.1 Einleitung und Problemstellung

Um Lösungsgeschwindigkeits-Tests (LSG-Tests, Dissolution-Tests) mit Sauerstoff als Modellsolvendum durchführen zu können, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Es muß eine zuverlässige und leistungsfähige Methode zur Entgasung der Dissolution-Medien entwickelt werden.
2. Die Sauerstoffkonzentration der Medien muß einfach, präzise und auch während eines LSG-Tests zu bestimmen sein. Dabei ist eine relativ arbeitende Bestimmungsmethode ausreichend.

Aus diesen Gründen wurden Methoden zur präparativen Entgasung wäßriger Medien für Lösungsgeschwindigkeits-Tests evaluiert.

Wahl der Entgasungsmethode

Unterschiedliche Methoden zur Entgasung von Medien sind beschrieben. Qureshi / McGilveray (1995) und Hanson (1991) nennen die Begasung mit Helium, das Anlegen eines Vakuums, das Erhitzen des Mediums und Kombinationen dieser Verfahren. Die Heliummethode hat dabei den Nachteil, daß sie sich für eine breite Anwendung ihrer hohen Kosten wegen nicht empfiehlt. Da die bisher beschriebenen Entgasungsmethoden (Dack 1975, Griffith et al. 1997, Moore et al. 1996) schlecht reproduzierbar, wenig leistungsfähig, zu aufwendig oder zu kostspielig waren, um für die Präparation der Medien zu hydrodynamischen Studien verwendet werden zu können, mußte eine eigene Methode gefunden werden. Sie besteht in der Kombination von Ultraschallwirkung und Vakuum.

Vorteile der Methode

Bei der vorliegenden Arbeit wurde der Entgasungserfolg direkt gemessen. Als Meßgröße für den Gehalt des Mediums an Luft wurde sein Sauerstoffgehalt bestimmt (Honold et al. 1980). Sauerstoff ist ubiquitär mit konstantem Partialdruck verfügbar, seine Wasserlöslichkeit -im Gegensatz zu der von Kohlendioxid- praktisch pH-

unabhängig und einfach zu quantifizieren. Dies geschah mit einer sauerstoffsensitiven Elektrode nach Clark (1959), welche eine partialdruck- und temperaturabhängige Sauerstoffkonzentrationsmessung auf elektrochemischem Wege erlaubt. Ein solches Vorgehen besitzt den Vorteil, die Leistungsfähigkeit verschiedener Entgasungsmethoden direkt miteinander vergleichen zu können, also ohne Einflüsse der Arzneiform auf die Freisetzung des als Entgasungsparameter gewählten Wirkstoffes[135].

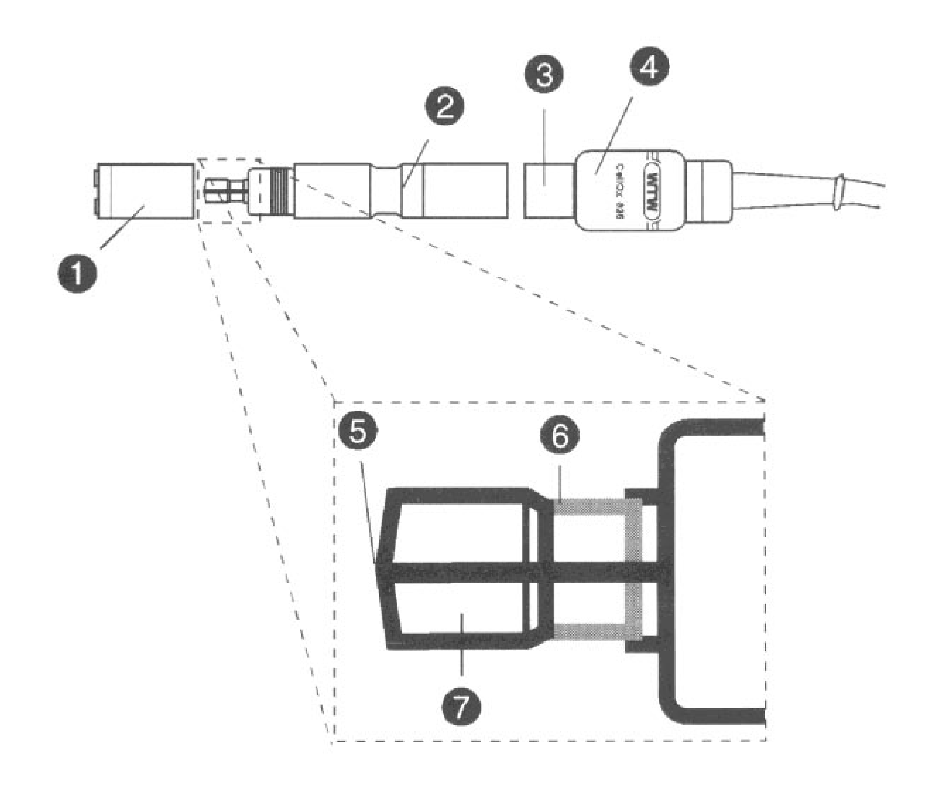
10.2 Material und Methodik

10.2.1 Messung der Sauerstoffkonzentration

Die Messung der Sauerstoffkonzentration wurde mit Hilfe einer sauerstoffsensitiven Clark-Elektrode Oxi 323 A (WTW, Weilheim) und einem Sauerstoffsensor vom Typ WTW CellOx 325 (WTW, Weilheim) elektrochemisch durchgeführt. Die Sondenmessung verbindet die Vorteile hoher Selektivität und schneller Meßdurchführung. Eine Probenaufbereitung und damit eine zusätzliche potentielle Fehlerquelle entfällt. Die Löslichkeit von Sauerstoff ist von zahlreichen Faktoren abhängig, vor allem aber von der Temperatur des Fluids, dem atmosphärischen Druck und der Salinität der Flüssigkeit (Gevantman 1994, Dack 1975). Diese Bedingungen wurden für sämtliche Dissolution-Experimente konstant gehalten. Dieselben wurden in aqua dem. bei 1013 mbar , 20 °C (± 1 °C) Umgebungstemperatur und 37 °C (± 0.3 °C) Medientemperatur ausgeführt. Die Messungen wurden stets am gleichen Ort (7 cm unterhalb der Wasseroberfläche) vorgenommen. Das ist deshalb notwendig, weil selbst im Falle eines turbulenzfrei stehenden Mediums ein Konzentrationsgradient zur Wasseroberfläche hin herrscht. Die Ergebnisse der Messungen werden als Mittelwerte mit den zugehörigen Stichprobenstandardabweichungen (± SD) referiert.

[135] Anders, wenn mit (Kalibrator-)Tabletten das Gesamtsystem aus Dissolution-Testgerät und Medium u.a. auf korrekte Entgasung geprüft wird. In diesem Fall beeinflußt die Beschaffenheit der Tabletten die Prüfung.

Fig. 10.1: Aufbau und Funktionsweise des Sauerstoffsensors[136]



(1) Membrankopf WP 90, (2) Temperaturfühler, (3) Schaft, (4) Abschlußkopf, (5) Goldkathode, (6) Bleianode, (7) Isolator

Meßgröße der Einrichtung ist der Sauerstoffpartialdruck der Flüssigkeit. Dieser wird in dem durch eine gaspermeable Teflonmembran separierten Membrankopf (1) erfaßt (Fig. 10.1). An der Kathode (5) wird Sauerstoff bei Anlegen einer Arbeitsspannung von 401 mV mit Wasser zu Hydroxidionen umgesetzt, an der Anode (6) im Gegenzug Blei oxidiert. Ein Strom fließt, der dem Sauerstoffpartialdruck und damit der Konzentration an gelöstem Sauerstoff unter gegebenen Bedingungen proportional ist.

---

[136] aus: Instruction manuals Oxi 323/325 SET, WTW Weilheim

10.2.2 Kalibration des Sensorsystems

Der Sensor liefert ein zum Sauerstoffpartialdruck proportionales Stromsignal (Schuler 1980). Dabei ist unerheblich, ob dieser Sauerstoffpartialdruck an Luft oder in einer Flüssigkeit gegeben ist. Eine Kalibration der Sonde erfolgt nullstromfrei als Zweipunkt-Luftkalibration. Aufgrund des an Luft praktisch konstanten Sauerstoffpartialdruckes an einem gegebenen Ort können die Umgebungsbedingungen des Systems in Luftatmosphäre am exaktesten kontrolliert werden. Der Kalibrationsvorgang selbst wird in einem mit Umgebungsluft erfüllten Kalibratorgefäß vorgenommen. In diesem herrscht eine konstante relative Luftfeuchtigkeit. Die Reproduzierbarkeit der Einzelmessungen ist besser als ± 0.02 mg/L (SEM, n = 6). Der Kalibrierfehler in wasserdampfgesättigter Luft beträgt max. 2 %. Das Nullsignal ist kleiner als 0.1 % des Sättigungswerts. Der Sauerstoffeigenverbrauch bei 20 °C beträgt 0.008 ml/h (11.4 µg/h) und ist damit angesichts der Meßbereiche und der Meßdauer im Test vernachlässigbar klein.

10.2.3 Entgasungsmethoden

Als Modellmedium wurde im folgenden stets aqua demineralisata aus einem zentralen Ionenaustauscher (Biozentrum der Universität Frankfurt) verwendet.

USP-Methode (USPM)

Die USP 23 (1994) schlägt folgende Methode der Entgasung des Dissolution-Mediums vor: Das Medium wird unter Rühren auf ca. 45 °C erhitzt und anschließend mittels Vakuum durch einen 0.45 µm Membranfilter gesogen. Das anfallende „Filtrat“ wird für etwa 5 Minuten kräftig gerührt. Für die Entgasung nach USP 23 fanden Membranfilter RC 0.45 µm mit einem Durchmesser von 50 mm (Schleicher und Schuell; Dassel) und eine laborübliche Vakuumnutsche (5 L) Verwendung.

Filtern bei Raumtemperatur (F)

Um die Wirkung des Filterns bei der von der USP vorgeschlagenen Entgasungsmethode unabhängig vom Effekt des Erhitzens ermitteln zu können, wurde

das Wasser bei Raumtemperatur (21 ± 1 °C) durch die oben beschriebenen Membranfilter gegeben.

Erhitzen (E 45 °C / 100 °C)

Um die Wirkung des Erhitzens bei der von der USP vorgeschlagenen Entgasungsmethode unabhängig vom Effekt des Filterns feststellen zu können, wurden hierzu 2 L Medium im Becherglas auf 45 °C erhitzt. In einem zweiten Versuch wurde dasselbe Volumen auf Siedetemperatur erhitzt. Beides geschah unter ständigem Rühren. Die jeweilige Temperatur wurde für die Dauer von 3 min. beibehalten. Anschließend wurde im Wasserbad innerhalb von max. 3 min. auf die Meßtemperatur gekühlt und der Sauerstoffgehalt des Mediums gemessen. Die Werte wurden mit den Ausgangsgehalten verglichen.

Ultraschall-Vakuum-Methode (UVM)

Die beschriebenen Methoden wurden nun mit einer Entgasungsvariante verglichen, welche die Ultraschallwirkung (Bildung von longitudinalwellenabhängigen Mikrokavationen in der Flüssigkeit mit der Folge der Vereinigung kleinster Gasbläschen zu größeren Einheiten) und die des Vakuums in sich vereint.

Prinzip

Hochfrequente Schallwellen (>20 kHz) durchtreten das Medium. Die Longitudinalwellen breiten sich naturgemäß durch Dichtefluktuationen aus. Trifft eine Schallwelle auf eine (Mikro-)Luftblase, so kommt es infolge einer Druckschwankung - die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Ultraschalls in Luft ist deutlich geringer als in Wasser - zur Ausbildung einer „Mikrokavation“. Zwei benachbarte Luftblasen assoziieren. Bei Erreichen einer kritischen Größe entweichen sie dem Medium. Dieser Vorgang wird bei vermindertem Druck erleichtert.

Vorgehensweise

Das Dissolution-Medium wird auf 37 °C vorgewärmt und in eine dickwandige Glasflasche (2 L) mit Schliffaufsatz gefüllt. Im Ultraschallbad (Transsonic Digital Typ 790/H, Elma, Singen) wird dem Medium bei dieser Temperatur im Frequenzmodus für Entgasung bei Unterdruck (ca. 80 mbar) durch eine Membranpumpe (MZ 2C Synchro,

Vacuubrand, Wertheim) die gelöste Luft entzogen. In weiteren Versuchen wurde das Medium bei Raumtemperatur (21 ± 1 °C) auf die gleiche Weise entgast. Jede Art von Experiment wurde mindestens dreimal durchgeführt, d.h. aus mindestens 3 Behältern. Die Meßwertaufnahme erfolgte ebenfalls dreifach. Die Messung der Abnahme des Sauerstoffgehaltes stellt dabei ein direktes Maß für die Wirksamkeit der angewandten Entgasungsmethode dar.

10.3 Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der Medienentgasung mit Hilfe der USP-Methode (USPM), durch Filtern (F), Erhitzen (E) und durch Anwendung der Ultraschall-Vakuum-Methode (UVM) sind tabellarisch dargestellt.

Tab.10.1: Abnahme des Sauerstoffgehalts im Medium nach Anwendung verschiedener Entgasungsmethoden (Mittelwert ± SD)

Methode	Stichproben	Meßtemperatur	Ausgangsgehalt [O_2]	Abnahme [O_2]	Abnahme [O_2]
	n	°C	mg/L ± SD	mg/L ± SD	% ± RSD
USPM	9	43	7,3 ± 0,8	6,2 ± 0,7	84,9 ± 11,3
F	3	21	8,4 ± 0,3	5,5 ± 0,2	65,5 ± 3,6
E 45	3	43	7,0 ± 0,1	0,7 ± 0,1	10,0 ± 14,3
E 100	3	43	7,0 ± 0,1	3,4 ± 0,1	48,6 ± 2,9
UVM 37	8	37	7,4 ± 0,2	7,0 ± 0,1	94,6 ± 1,4
UVM 21	3	21	9,0 ± 0,2	8,4 ± 0,3	93,3 ± 3,6

Wie man aus Tab.10.1 ersehen kann, ist das bloße Erhitzen des Mediums (im vorliegenden Fall auf ca. 45 °C) mit einer Sauerstoffreduktionsleistung von 10 % ineffektiv. Die relative Standardabweichung (RSD) ist angesichts dieser Abnahmewerte mit weit über 10 % enorm. Im Gegensatz hierzu ist eine Reduktion des Sauerstoffgehaltes um etwa 50 % durch das laborübliche Sieden des Wassers zu erreichen. Die Effektivität des Filterns bei 21 °C beträgt ca. 65 %, bezogen auf den ursprünglichen Sauerstoffgehalt. Die Reproduzierbarkeit liegt bei ± 3.6 % (RSD). Die von der USP vorgeschlagene Entgasungsmethode erzielt bei ca. 45 °C mit 4 L Wasser minimale Sauerstoffkonzentrationen von etwa 1 mg/L. Dies entspricht einer

Sauerstoffabnahme von ca. 85 % bezogen auf den Ausgangsgehalt der Flüssigkeit. Die Ultraschall-Vakuum-Methode erzielt bei gleichen Ausgangsgehalten an Sauerstoff, wie sie bei Durchführung der USP-Methode vorlagen, Endgehalte um 0.4 mg/L. Das entspricht einer fast 95 %-igen Reduktion des ursprünglichen Gehaltes. Die Streuungen der Werte liegen unterhalb von ± 2 % (RSD). Die Methode ist damit gut reproduzierbar. Ein statistischer Vergleich der Mittelwerte der Sauerstoffreduktionsleistungen von Ultraschall-Vakuum-Methode (37 °C) und USP-Methode zeigt, daß die UVM der USPM signifikant überlegen ist (t-Test, $p < 0,05$).

Fazit:

Die Ultraschall-Vakuum-Methode ist die reproduzierbarste und leistungsfähigste Methode der Medienentgasung. Sie findet deshalb im folgenden Anwendung zur Präparation der Dissolution-Medien für die hydrodynamischen Studien.

Kapitel IV

Untersuchungen zur Hydrodynamik kompendialer Lösungsgeschwindigkeits-Testapparaturen

11 Ultraschall-Puls-Echo-Methode

11.1 Einleitung und Problemstellung

Eine der wichtigsten hydrodynamischen Größen zur Beschreibung und Charakterisierung einer Strömung ist deren Fluidgeschwindigkeit. Von ihr hängen maßgeblich das strömungsmechanische Verhalten der gesamten Strömung („Außen“- oder „bulk“-Strömung) und deren Einfluß auf die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) von in ihr gegebenenfalls zur Auflösung gelangender (Arznei-)stoffe ab. Der Kenntnis der (linearen) Strömungsgeschwindigkeiten eines Fluids, das als LSG-Medium dient, kommt daher im Rahmen einer hydrodynamisch orientierten Untersuchung besondere Bedeutung zu. Diese Kenntnis zu erlangen bedarf es meist spezifischer Techniken und Verfahren.

11.1.1 Techniken zur direkten Beschreibung der Hydrodynamik

Lösungsgeschwindigkeits-Experimente mit schwerlöslichen Agenzien, wie beispielsweise den Arzneistoffen Sauerstoff oder Felodipin, liefern u.a. wertvolle Informationen über den Einfluß der hydrodynamischen Bedingungen eines Auflösungs-Systems auf die Rate des Massentransfers. Solche Methoden charakterisieren die involvierte Strömungsmechanik indirekt. Was sie aber nicht zu leisten vermögen ist eine quantitative Aussage zur direkten Beschreibung der Strömungsverhältnisse in den betreffenden hydrodynamischen Systemen. Die tatsächlich auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und ihre potentiellen Variationen in einzelnen Regionen des Fluidsystems sind durch sie nicht zu erfassen. Hierzu bedarf es anderer Methoden und Vorgehensweisen.

Qualitative Methoden

Zur Illustration von Strömungsbildern und zur Visualisierung des Verhaltens strömender Flüssigkeiten dienen zahlreiche einfache Methoden. So injiziert man

behutsam Farbstoffe[137] in eine Strömung oder gibt ihr Schwebstoffe wie Aluminium-Pulver oder Polystyrolpartikel zu. Eine weitere Methode besteht in der Messung des Refraktionsindexes. Dadurch werden Dichteschwankungen eines strömenden Fluids und somit indirekt Veränderungen der Strömung optisch erfaßt („Schlieren-Methode"). Man kann sich ferner auch lokaler Änderungen des pH-Wertes in der Nähe einer unter Spannung stehenden Draht-Elektrode bedienen. Das strömende Fluid enthält einen Indikator. Dieser wird bis nahe an seinen Umschlagspunkt titriert und setzt in Elektrodennähe den Indikator um.

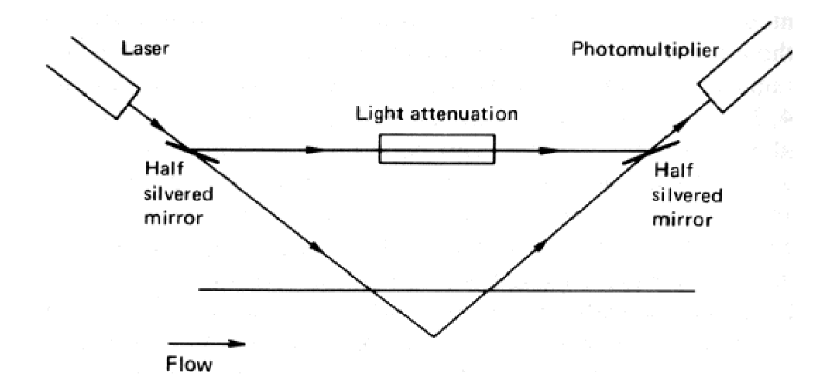
Quantitative Methoden

Die Geschwindigkeit eines strömenden Fluids kann durch das Verfahren der Anemometrie bestimmt werden (Tritton 1995). Das „Heiß-Draht-Anemometer" z.B. arbeitet nach folgendem Prinzip: Ein elektrisch beheizter Draht wird durch den Fluidstrom gekühlt. Die Kühlungsrate hängt von der Strömungsgeschwindigkeit ab. Um die Kühlung zu kompensieren, muß ein zur äußeren Fluidströmung proportionaler elektrischer Widerstand überwunden werden. Die quantitative Standardmethode der Anemometrie ist die „Laser-Doppler-Anemometrie" (Fig. 11.1). Hierbei wird die Doppler-Verschiebung eines in den Fluidstrom gerichteten Laserstrahls gemessen. Dieser Strahl wird gestreut und reflektiert an sehr kleinen Partikeln (z.B. Gasblasen in einer Flüssigkeit), welche dieselbe Geschwindigkeit besitzen wie das strömende Fluid. An einem Photomultiplier interferiert der Probenstrahl mit einem direkt vom Laser stammenden abgeschwächten Strahl. Die Frequenzveränderungen bilden das Meßsignal. Dieses System ist in der Lage, Fluidgeschwindigkeiten von bis zu 1 µm/s zu messen.

---

[137] Kaliumpermanganat, Methylenblau oder Gentianaviolett eignen sich ihrer Farbintensität wegen. Allerdings ist darauf zu achten, daß diese Farbstofflösungen nicht zu konzentriert sind, da sie andernfalls selbst die Strömung aufgrund artifiziell induzierter Dichteschwankungen verändern können.

Fig. 11.1: Prinzip der Laser-Doppler-Anemometrie [138]



Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode bedient sich hingegen aus verschiedenen Gründen des Ultraschalls zur Messung der Flußraten in Lösungsgeschwindigkeits-Testgefäßen. Die Gründe für diese Vorgehensweise werden aus den folgenden Erörterungen zur Konzeption der UPE-Methodik einsichtig.

11.1.2 Konzeption der Ultraschall-Puls-Echo-Methodik

Die Auflösungs-Gefäße[139] eines Lösungsgeschwindigkeits-Testgerätes sind zur Aufrechterhaltung konstanter Medientemperatur in ein Wasserbad eingelassen. Die Begrenzungen der Gefäßwände und das Wasserbad selbst stellen eine Barriere mit mehrfachen Grenzflächen dar. Diese haben verschiedene Brechungsindices. Ein unmittelbarer Zugang zum fließenden Medium war also für einen Laserstrahl nicht gegeben. Die Anwendung der Laser-Doppler-Anemometrie als Standardmethode zur Flußratenbestimmung war technisch unter den vorliegenden Bedingungen nicht zu realisieren[140] und außerdem zu kostspielig. Werden aber anstelle von gebündelten Lichtstrahlen kurze Ultraschall-Impulse *direkt* in ein strömendes Medium gelenkt, so

[138] aus: Tritton 1995

[139] Dissolution-Vessels, Lösungsgeschwindigkeits-Becher, LSG-Gefäße

[140] Die LSG-Apparatur selbst durfte indes nicht verändert werden.

werden auch diese Wellen, ähnlich den monochromatischen Lichtimpulsen der Laser-Doppler-Anemometrie, von mitströmenden Partikeln an Phasengrenzen reflektiert. Es wurde daher ein Verfahren gesucht, mithilfe dessen ein direkter Zugang zum strömenden Medium möglich war. Aus diesen Gründen wurde Ultraschall im Puls-Echo-Betrieb zur Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeiten und zur Charakterisierung der Hydrodynamik der kompendialen LSG-Gefäße verwendet. Bevor die UPE-Methodik näher erläutert wird, sollen einige der Anwendungsmöglichkeiten von Ultraschall kurz dargestellt werden.

11.1.3 Einsatz von Ultraschall

Ultraschall

Schallwellen im Frequenzbereich von 20 kHz bis 10^9 Hz werden als „Ultraschall" bezeichnet. Sie folgen prinzipiell den gleichen Gesetzen wie der durch das menschliche Ohr akustisch wahrnehmbare Schall (Gerthsen et al. 1960). Es handelt sich auch hierbei um Longitudinalwellen, die der Resonanz und Reflexion unterliegen können. Ihre Fortpflanzung ist an das Vorhandensein von Materie gebunden. Da die Absorption des Schalls mit der Frequenz ansteigt wird Ultraschall in einem gegebenen Medium schneller retardiert als akustische Schallwellen. Die durch Ultraschall transportierte Energie ist mit ca. 10 W/cm^2 jedoch meist wesentlich größer als die gewöhnlicher Schallwellen (ca. 10^{-9} W/cm^2). Zur Ultraschallerzeugung werden in der Regel piezoelektrische Keramiken verwendet.

Einsatz von Ultraschall

Der Einsatz von Ultraschall in Technik, Medizin und Pharmazie ist vielfältiger Art. Er wird zur Durchflußmessung an Rohren, zur Steuerung chemischer Synthesen und in der Materialprüfung genutzt. In der Medizin kommt er bei bildgebenden Verfahren der Diagnostik, zur Lithotripsie oder bei der Diathermiebehandlung von Geweben zum Einsatz. Insbesondere aber zur Angiographie in der Kardiologie und der Neurologie, zur Messung der Fließgeschwindigkeiten in kleinen Gefäßen und zur Charakterisierung arterio-venöser Funktionen wird Ultraschall im Bereich von 2 bis 20 MHz in Kombination mit Signalverstärkern (Echovist, Levovist u.a.) verwendet

(Burns 1997). Die Pharmazie bedient sich des Ultraschalls unter anderem bei Reinigungsprozessen, zur Emulsionsherstellung oder bei der Entgasung von Flüssigkeiten. Auch zur Bestimmung des gastrischen Volumens und dessen Verteilung, der in-vivo-Anatomie und der Magenentleerungsgeschwindigkeit wurde (dreidimensionale) Ultrasonographie bereits erfolgreich eingesetzt (Gilja et al. 1997).

11.2 Material und Methodik

Dem Prinzip der Doppler-Verschiebung folgt auch die in dieser Arbeit verwendete Meßmethodik. Als Meßstrahlen werden jedoch, anders als im Falle der Laser-Doppler-Anemometrie, kurze Ultraschall-Impulse in das Medium gesandt.

11.2.1 Meßprinzip der UPE-Methode

Das Meßprinzip der Ultraschall-Puls-Echo-Methode (UPE) basiert auf der Nutzung des Doppler-Effektes. Der lateral oder vertikal positionierte „Wandler“ (Ultraschall-Sonde) sendet sehr kurze Ultraschallimpulse in das im Lösungsgeschwindigkeits-Gefäß strömende Fluid. Im Fluid werden „Streuer“-Partikel mitgeführt. Sie bilden mit der Flüssigkeit deutliche Phasengrenzflächen aus. An ihnen, und ebenso an feinsten Gasblasen im Medium, werden die Ultraschall-Signale reflektiert. Die Echos werden vom gleichen Ultraschall-Wandler in den intermittierenden, kurzen „Sendepausen“ empfangen. Aus der Frequenzänderung, also der Differenz zwischen der Wellenfrequenz des Ultraschall-Pulses (f_0) und der Wellenfrequenz des Ultraschall-Echo-Signals, läßt sich die Fluidbewegung (U_A) relativ zum (statischen) Wandler errechnen. Strömt das Fluid z.B. vom Wandler weg, so sinkt die Frequenz des empfangenen Echos (f_1), da die Schallwellenlänge größer wird. Für diesen Fall gilt:

$f_1=f_0*(1-U_A/c)$,

wobei c die Schallgeschwindigkeit repräsentiert. Bewegt sich das Fluid auf den Wandler zu, gilt für die steigende Echo-Frequenz (f_2) entsprechend:

$f_2=f_0*(1+U_A/c)$

Ein Korrelationsalgorithmus liefert die zeitliche Positionsänderung der Streuer- oder Reflexions-Partikel in verschiedenen Tiefen in sagittaler Richtung zum Wandler. Mit diesen Daten kann ein eindimensionales Strömungsprofil erstellt werden (Barth 2000)[141]. Durch die ortsaufgelöste Geschwindigkeitsmessung im Puls-Echo-Betrieb ist so die partielle Rekonstruktion der Strömungsprofile eines rotierenden Fluides in Gefäßen der kompendialen Lösungsgeschwindigkeits-Testgeräte (Paddle und Basket) möglich geworden.

Schallgeschwindigkeit

Die Schallgeschwindigkeit in Wasser ist u.a. von der Temperatur abhängig. Sie wurde auf Grundlage der empirischen Daten von Del Grosso und Mader (1972) für 37.0 °C zu 1523.618 m/s berechnet. Dieser Wert lag dem Korrelationsalgorithmus des Wandlers zugrunde.

11.2.2 Modifikationen am kompendialen LSG-Gefäß

Ein die offizinellen Spezifikationen für Lösungsgeschwindigkeits-Tests erfüllendes LSG-Gefäß wurde dergestalt modifiziert, daß ein Ultraschall-Wandler fast bündig in verschiedene laterale und vertikale Positionen der Gefäßwand eingelassen werden konnte. Hierzu wurden an exakt definierten Positionen Öffnungen in die Gefäßhülle eines Kunststoff-Vessels gedrillt. Auf diese Bohrungen wurden Plexiglasaddukte geklebt. Diese „Adapter“ wurden mit Gewinden versehen. Der Ultraschall-Wandler besaß ein hierzu passendes Gegengewinde und konnte so in jeder der Öffnungen plaziert werden. Die jeweils nicht mit dem Wandler versehenen Positionen wurden durch eine Kombination apikal-planer Schrauben und Dichtringe verschlossen. Auch sie waren bündig mit der Innenseite der Gefäßwand. Dadurch wurde die hydrodynamische Situation im Gefäßinnenraum nicht verändert. Die experimentelle Anordnung der Einrichtung gestattete mithin eine störungsfreie Strömungsmessung

[141] Dissertation, vorgelegt unter dem angegebenen Arbeitstitel.

unter den realen Bedingungen eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests nach den Vorgaben der Pharmakopoen (USP 23, Ph.Eur. 1997).

Tab.11.1: Material zur Durchführung der UPE-Studien

VK-Vessel	1000 ml	SES, Bechenheim
Analysenwaage	AB 204	Mettler Toledo, Gießen
Dissolutiontester	DT 6	Erweka, Heusenstamm
Ultraschall-Wandler	Panametrics A5425	Sonochip, Mandelbachtal
Auswertesoftware	LabView 3.1 (1994)	Nat. Instr. Ltd. (USA)
Software-Adaption	USE-ST-Hardware.vi[142] (1997)	FhG IBMT, St. Ingbert, Saarland
Avicel PH 101	Lot# 90B20A	Centrafarm, Elten-Leur
Prosolv SMCC 50	Lot# K556005	Mendell Comp., Patterson, N.Y. (USA)
Prosolv SMCC 90	Lot# K956006	Mendell Comp., Patterson, N.Y. (USA)

11.2.3 Streuermaterialien

Um die Schallreflexion zu verstärken, das Ultraschall-Echo zu intensivieren und die Meßmethode empfindlicher zu gestalten, wurden dem Fluid Partikel („Streuer“) beigegeben. An diesen reflektierten die Schallimpulse. An die Streuermaterialien zur Schallreflexion sind folgende Anforderungen zu stellen. Sie sollten

- chemisch inert sein gegen die Wandleroberfläche
- chemisch stabil sein gegen Zersetzung
- im Fluid unlöslich sein
- eine breite Partikelverteilung des Streuerkollektivs aufweisen, um die Fehlerbreite bei Messung des Schallreflexes zu minimieren
- möglichst viele Streukörper pro Volumenelement enthalten, da dies die Signalintensität erhöht
- unter den hydrodynamischen Gegebenheiten im Fluid schweben
- keine Blockade des Sensors (durch Sedimentation der Partikel auf die Sensoroberfläche) verursachen

[142] besonders Herrn F. Schmidt und Frau M. Barth sei für Ihre Mitarbeit gedankt

- das Rührwerk sichtbar lassen, um Fluidströmungen auch visuell verfolgen zu können und
- preisgünstig mit reproduzierbarer Zusammensetzung erhältlich sein.

Mögliche Streuermaterialien wären grundsätzlich alle reflektierenden Materialien, also z.B. Milch oder Bohrmilch, Sägemehl oder eine definierte Partikelmischung. Mit Letzterem ist aber gleichzeitig eine Simulation der Anwesenheit von Tabletten- oder Kapselhilfsstoffen bei einem LSG-Test möglich. Deshalb, und weil hier eine Standardisierung möglich ist, wurde folgende Streuermischung (ca. 200 mg ad 900 ml) hergestellt:

A: Prosolv[143] SMCC 50

B: Prosolv SMCC 90

C: Avicel PH 101

Das Mischungsverhältnis A:B:C war 2:1:1.

11.2.4 Ultraschall-Wandler

Der Ultraschall-Wandler bestand aus einem Piezo-Kristall mit einer Kunststoff-Oberflächenplatte. Die Durchmesser der Wandleroberfläche (Ser.# 96219) betrugen 7.25 mm (ID) und 8.45 mm (AD). Damit resultierte eine schallgebende Oberfläche von 0.4128 cm^2. Bei 255 Ampere beträgt die abgestrahlte Schallintensität damit 61.773 kW/cm^2. Bei 3000 Pulsen/s der Dauer von 250 ns ergibt sich eine permanente Energieabstrahlung von 46.33 J für die Dauer von 0.75 ms in jeder Sekunde. Die Tabelle gibt Auskunft über weitere Eigenschaften des Ultraschall-Wandlers.

[143] Prosolv SMCC ist ein Gemisch aus mikrokristalliner Cellulose und kolloidalem Siliciumdioxid.

Tab.11.2: Eigenschaften des Ultraschall-Wandlers

Parameter	Einheit	Wert
Repetitionsrate	1/s (Hz)	3000
rel. Bandbreite	%	40
Longitudinalauflösung	mm	3
Impulsdauer	ns	2 x 250 (hin und zurück)

11.2.5 Meßpositionen des Ultraschall-Wandlers

In Verbindung mit den Skizzen zur Meßanordnung der UPE-Methode erläutert Tabelle 11.3 die Codierungen zur Lage des Ultraschall-Wandlers in den einzelnen Meßpositionen.

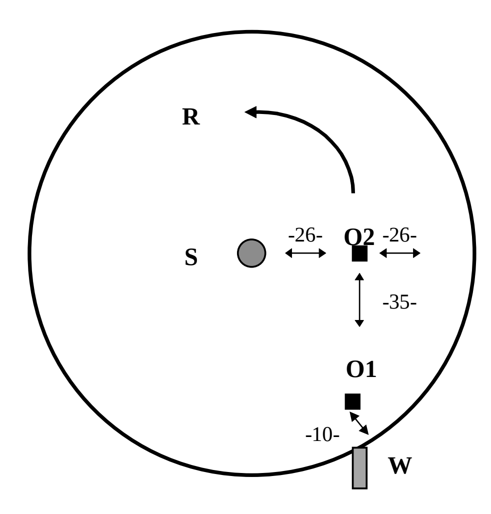
Tab.11.3: Meßpositionen und Codierungen zur Lage des Ultraschall-Wandlers

Codierung	Bedeutung / Meßposition
S1	seitlich unterhalb des Rührwerkzeugs
S2	seitlich oberhalb des Rührwerkzeugs
S3	seitlich oberhalb des Rührwerkzeugs, capital
S4	seitlich oberhalb des Rührwerkzeugs bei 1000 ml Füllung
U	unterhalb des Rührwerkzeugs
U-500	unterhalb des Rührwerkzeugs bei 500 ml Füllung
S2-500	S2 bei 500 ml Füllung
O1	oben peripher, ca. 0.5 cm unterhalb der Wasseroberfläche
O2	oben mittig, ca. 0.5 cm unterhalb der Wasseroberfläche
p	(Kennzeichnung für die) Paddle-Apparatur
b	(Kennzeichnung für die) Basket-Apparatur

Die lateralen Meßpositionen wurden mit einem „S“ bezeichnet. Die vertikal nach unten weisenden Meßpositionen wurden mit „O“ gekennzeichnet, die zentral unter dem Rührwerkschaft positionierte und nach oben weisende basale Meßposition mit „U“ charakterisiert. Über die genaue Lage der Meßpositionen geben die nachfolgenden Skizzen (Fig. 11.2-3) zur Lokalisation des Ultraschall-Wandlers Auskunft. Der Abstand des Wandlers vom Gefäßrand bei den Messungen der Position

O1 betrug ca. 10 mm (vgl. die Skizzen zur Meßanordnung). Die Eintauchtiefen des Wandlers bei den Messungen der Positionen O1 und O2 betrugen ca. 5 mm. Bei den Messungen der Positionen O1 und O2 war es nur möglich, eine Distanz von ca. 4.5 cm im Fluid zu untersuchen, da der Schallstrahl dann mit dem rotierenden Rührblatt des Paddles kollidierte. In diesem Fall resultierte, da der Rührwerkschaft *relativ* zum Wandler statisch war, eine fiktive Geschwindigkeit[144] von 0 cm/s.

Fig. 11.2: Meßanordnung der UPE-Methode (Aufsicht)

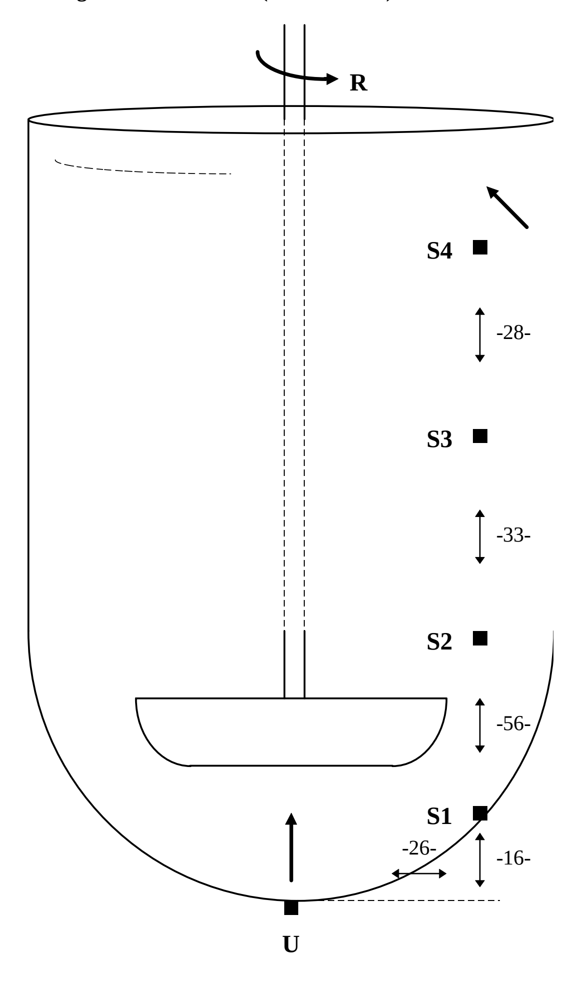


Legende

R = Rotationsrichtung; S = Schaft des Rührwerkzeugs; W = Wandler (Ultraschallsonde) bei Einnahme seitlicher Positionen (S1 bis S4); O1 = obere periphere Meßposition (nach unten weisend); O2 = obere, mittig angeordnete, Meßposition (nach unten weisend).

[144] „Einbrechende“ Geschwindigkeitsdaten („Durchhänger“), die zur Gefäßmitte hin lokalisiert wurden, stammten von der partiellen Reflexion des Ultraschalles am statischen Schaft des Paddles. Der Paddleschaft bewegt sich relativ zum Wandler nicht. Teilweise gestreute Ultraschallstrahlen, die auf ihn treffen, werden aber ebenfalls reflektiert und als nicht vorhandene (Relativ-)bewegung des Fluids fehlinterpretiert.

Fig. 11.3: Meßanordnung der UPE-Methode (Seitenansicht)



Legende

U = untere Meßposition; S1-S4 = seitliche Meßpositionen; R = Rotationsrichtung. Distanzen sind in (mm) angegeben. Bezugspunkt der Messungen ist das Zentrum (U) und damit der tiefste Punkt des hemisphärischen Bodens der Gefäße einer Lösungsgeschwindigkeits-Testapparatur nach USP 23 oder Ph. Eur. 1997, wenn sich das Gefäß in einer solchen kalibrierten Lösungsgeschwindigkeits-Testapparatur befindet.

Die Position O2 lag mit den lateralen S-Positionen in einer vertikalen Schnittebene, welche 26 mm parallel zur zentralen Schnittebene verlief. Diese vertikalen Geschwindigkeits-Daten lassen sich prinzipiell mit den horizontalen Geschwindigkeits-Werten zu einem zweidimensionalen Strömungsbild kombinieren. Die horizontalen Geschwindigkeitskoordinaten wurden also durch die S-Positionen erhalten, die vertikalen durch die O-Positionen. Ferner wurden aus der mit „U“ bezeichneten Position auch Messungen zur Strömung unterhalb der Rührwerkzeuge vorgenommen.

11.2.6 Ablauf der Messungen

Das Dissolution-Testgerät DT6 wurde vor Versuchsbeginn mindestens 1 h temperiert, um die Einflüsse der durch Temperaturdifferenzen im Wasserbad verursachten Konvektion auf die erhobenen Fließgeschwindigkeitsdaten so gering wie möglich zu halten. Das LSG-Gefäß wurde mit Wasser (500, 900 oder 1000 ml) beschickt und 45 min. temperiert. Diesem Medium waren etwa 200 mg der Streuer-Partikelmischung beigegeben. In der jeweiligen Meßposition befand sich der Ultraschall-Wandler, die übrigen Stellen waren mit geeigneten Dichtschrauben verschlossen. Die Verkabelungen wurden installiert, die Anlage wurde in Betrieb genommen, das auf die betreffende Rotationsrate justierte Rührwerk gestartet. Bei der fraglichen Rotationsgeschwindigkeit wurden die jeweils sedimentierenden Streuerpartikel abgesaugt und das entnommene Fluidvolumen mit vortemperiertem Medium ersetzt. Diese Prozedur gewährleistete, daß sich nur schwebende und von der Fluidbewegung vollständig erfaßte Streuer-Partikel im Medium befanden. Auch wurde dadurch vermieden, daß der Wandler durch sedimentierende Partikel blockiert werden konnte. Wenn sich das hydrodynamische System im Gleichgewicht befand, wurde die eigentliche Messung durch Auslösen der Ultraschall-Impulse über die Steuereinheit ausgeführt. Bei jeder der gewählten Rotationsraten wurden so 3, 6 oder aber 9 Meßdaten erhoben. Jeder dieser Meßwerte wurde durch elektronische Mittelung der Signale von 100 einzelnen Ultraschall-Echos gewonnen. Die Einzelmessungen wurden etwa im zeitlichen Abstand von 15 sec. ausgeführt. Danach wurde zur nächsten Rotationsrate übergegangen. Die Äquilibrierungszeit des Meßsystems nach dem

Übergang zum folgenden Experiment betrug mindestens 5 min.. Dieser Zeitraum war unbedingt einzuhalten, damit sich die Strömungsverhältnisse der jeweiligen Rotationsrate des Rührwerks angleichen konnten. Um diese Adaption zu erleichtern, wurde bei 25 rpm begonnen und die Rotationsrate diskret bis 200 rpm erhöht. Beim Übergang zu einem anderen Füllungsgrad oder einer anderen Meßposition mußte das System dagegen vollständig neu justiert werden.

Tab.11.4: Einstellungen des Ultraschall-Wandlers

Parameter	Einheit	Einstellung	
		Paddle	**Basket**
ESW	mm	5.08 – 5.98	5.08 – 5.98
Sendespannung	V	100	100
Schallgeschwindigkeit	m/s	1523.618 (in Wasser bei 37 °C)	1523.618 (in Wasser bei 37 °C)
Signalverstärkung	Faktor	120	120
Vmax neg.	m/s	0.2	0.1
Vmax pos.	m/s	0.8	0.2
Reflexionsstrecke (ca.)	mm	80 (bei S1 bis S4)	80 (bei S1 bis S4)
	mm	40 (bei O,U)	40 (bei O,U)
Gate-Anzahl		16 (bei S1 bis S4)	16 (bei S1 bis S4, O2b)
		8 (bei O,U)	8 (bei O,U)
Gate-Länge	mm	4.99	4.99

Legende

ESW ist die Entfernung der Schall-Startebene von der Wandleroberfläche. Vmax neg. charakterisiert die justierte Obergrenze für die Messung der Fluidgeschwindigkeit zum Ultraschallwandler hin, Vmax pos. ist der Wert der eingestellten Obergrenze für die Messung der Fluidgeschwindigkeit vom Ultraschallwandler weg. Die Gate-Anzahl repräsentiert die maximale Anzahl aufnehmbarer Meßpunkte in sagittaler Richtung zum Wandler bei den entsprechenden Meßpositionen. Die Gate-Länge ist ein Maß für die Auflösungsgenauigkeit der Messung und bestimmt in einem gegebenen, allseits begrenzten Fluidraum u.a. die mögliche Gate-Anzahl. Die Gate-Länge kennzeichnet die mögliche Ortsauflösung. Um einen stabilen, von Mikrooszillationen im Fluid möglichst freien Meßwert zu erhalten, werden 100 Reflexionssignale („Einzelschüsse“) des Wandlers zu einem Wert gemittelt.

11.3 Ergebnisse und Diskussion

11.3.1 Qualitative Beurteilung

Optische Beurteilung der Strömungsverhältnisse

Die Streuerpartikel wurden zentral unterhalb der Rührwerkzeuge in einen vertikalen Aufwärtssog gerissen. Gemäß der Kontinuitätsbedingung wurden die aus diesen Kompartimenten abfließenden Fluidmengen durch peripher einfließende ersetzt. So kam ein Kreislauf zustande. Die Streuerpartikel wurden durch das Paddle in der Horizontalen zentrifugal gegen die Gefäßwand geschleudert. Dort teilt sich der Partikelstrom in eine Aufwärts- und eine Abwärtsvertikale (vgl. auch Fig. 11.8). Durch das hemisphärische Design des Gefäßbodens wurde der abwärts gerichtete Fluidstrom in Richtung des Zentrums beschleunigt, um dort erneut in den vertikalen Aufwärtssog gerissen zu werden.

Mikrofluktuationen und Fluid-Oszillation

Die ermittelten Standardabweichungen bilden nicht in erster Linie die Meßungenauigkeit (Präzision) des Verfahrens ab. Vielmehr reflektieren sie v.a. die zeitlichen Schwankungen der Fließgeschwindigkeit des betrachteten Fluidelements in den entsprechenden Raumkoordinaten. Die Standardabweichungen beschreiben also vornehmlich Mikrofluktuationen des rotierenden Fluidsystems. Sie nehmen zu, entweder mit wachsendem Einfluß der Diffusion[145] und der natürlichen Konvektion, also bei kleinen Rührgeschwindigkeiten (z.B. in der Basket-Apparatur), oder aber mit steigendem Grad der Turbulenz des Gesamtsystems bei bestimmten Übergängen zur nächsthöheren Umdrehungsgeschwindigkeit (*nach* Äquilibrierung!). Eine solche „Oszillation“ war in der Paddle-Apparatur zwischen 160 und 185 rpm besonders ausgeprägt. Sie war durch Ausbildung stehender Wellen am Gefäßrand sogar optisch wahrzunehmen. Diese „Oszillation“ machte sich auch durch Vibrationen der Wasseroberfläche bemerkbar und lieferte im übrigen die größten Stichproben-

---

[145] Die diffusionsbedingte Bewegung der Fluidelemente wirkt sich bei geringer Rotationsgeschwindigkeit stärker aus. Unter geringeren Rotationsraten traten stärkere Mikrofluktuationen der Meßwerte auf.

Standardabweichungen der Meßdaten bei Aufnahme der Fluidgeschwindigkeit unter diesen Rotationsraten. Es scheint, als existiere im Rotationsgebiet von etwa 160 bis 185 rpm ein hydrodynamisches Übergangsgebiet mit einer sich verändernden Strömungsmechanik.

11.3.2 Positionen maximaler Fluid- oder Strömungsgeschwindigkeiten

Tab.11.5: Lokalisation des Auftretens maximaler Strömungsgeschwindigkeiten und Anzahl der an den Meßpositionen (W_P) ausgeführten Experimente (n)

	Paddle		Basket	
W_P	W_D (mm)	n	W_D (mm)	n
S1	37.4	9	37.4	9
S2	47.5	6	47.5	6
S3	47.5	9	47.5	9
U	11.6	9	11.6	9
O1	37.4	6	7.6	6
O2	37.4	6	19.4	6
S4	47.5	6	42.4	3
S2-500	47.5	3	42.4	6
U-500	11.6	6	11.6	6

Legende

W_P ist die Position des Ultraschall-Wandlers, W_D charakterisiert den Abstand vom Ultraschall-Wandler, in dem die maximale Fluidgeschwindigkeit U_A am *häufigsten* auftritt und n kennzeichnet die Anzahl der einzelnen Experimente aus jeder Position.

Tabelle 11.5 gibt Auskunft über die Lokalisation der Meßorte (Abstände vom Ultraschall-Wandler), an denen maximale Fluidgeschwindigkeiten registriert wurden und über die Anzahl der Einzelmessungen (n) aus diesen Positionen. Zur Charakterisierung werden je zwei Koordinaten gegeben: Zum einen die Position des Ultraschall-Wandlers (W_P), zum anderen der Abstand vom Ultraschall-Wandler (W_D), in dem die maximale Fluidgeschwindigkeit gemessen wurde.

Tab.11.6: Lokalisation maximaler Fluidgeschwindigkeit bei verschiedenen Positionen des Ultraschall-Wandlers (W_P) in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) des Paddles. W_D kennzeichnet die Distanz von der Oberfläche des Ultraschall-Wandlers.

ω (rpm)	25	50	75	100	125	150	175	200
	W_D							
W_P	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)
S1	33.0	37.4	37.4	37.4	37.4	37.4	37.4	37.4
S2	57.3	57.3	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5
S3	7.6	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5
U	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6
O1	27.6	37.4	37.4	37.4	42.4	37.4	42.4	37.4
O2	33.0	37.4	37.4	37.4	37.4	33.0	27.6	42.4
S4	7.6	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5
S2-500	62.4	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5
U-500	11.6	11.6	13.3	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6

Der Ort, an dem der Ultraschall-Wandler das Auftreten der maximalen Fluidgeschwindigkeit U_A registrierte, war nicht unter jeder Rotationsrate der Rührwerkzeuge der gleiche (Tab.11.6-7). Dieser Ort wird näher bestimmt durch Angabe seiner Distanz vom Ultraschall-Wandler. Da dessen Position jedoch eindeutig beschrieben wurde (vgl. Fig. 11.2-3) waren auch die Orte maximaler Fluidgeschwindigkeit eindeutig im Raum definiert. Sie unterlagen teilweise geringen Fluktuationen beim Wechsel der Rotationsrate.

Tab.11.7: Lokalisation maximaler Fluidgeschwindigkeit bei verschiedenen Positionen des Ultraschall-Wandlers (W_P) in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) des Baskets. W_D kennzeichnet die Distanz von der Oberfläche des Ultraschall-Wandlers.

ω (rpm)	25	50	75	100	125	150	175	200
	W_D							
W_P	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)
S1	42.4	33.0	37.4	37.4	37.4	37.4	37.4	37.4
S2	12.3	62.4	47.5	57.3	47.5	47.5	47.5	47.5
S3	57.3	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5	47.5
U	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6	15.4	15.4
O1	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6
O2	27.6	23.5	31.6	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4
S4	22.5	42.4	42.4	42.4	42.4	42.4	47.5	47.5
S2-500	42.4	37.4	42.4	42.4	42.4	42.4	47.5	42.4
U-500	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6	11.6

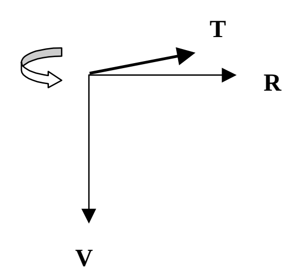
Legende

W_P ist die Position des Ultraschall-Wandlers, W_D charakterisiert den Abstand vom Ultraschall-Wandler, in dem die maximale Fluidgeschwindigkeit U_A auftritt und ω kennzeichnet die angelegte Rotationsrate des Rührwerkzeuges (rpm=1/min.).

Da die horizontalen und vertikalen Positionen des Ultraschall-Wandlers bekannt waren, wurden die Raumkoordinaten der gemessenen maximalen Fluidgeschwindigkeiten durch Angabe ihres Abstandes von der Wandleroberfläche eindeutig charakterisiert. Dies bedeutet, daß einem bestimmten Punkt im Fluid-Raum, einem Fluid-Element also, der Wert einer Strömungsgeschwindigkeit in sagittaler Richtung zum Ultraschall-Wandler zugeordnet ist. Dadurch war für die seitlichen Meßpositionen (S1 bis S4) mithin auch der Betrag des Geschwindigkeits-Vektors in Rotationsrichtung eindeutig definiert. Dieser Umstand ermöglichte eine Beschreibung der Fluidströmung in vier horizontalen Ebenen (S1 bis S4) des LSG-Gefäßes. Kombinierte man nun die vier horizontalen Geschwindigkeitskoordinaten mit den vertikalen Geschwindigkeitskoordinaten der Positionen (O1, O2 und U), so erhielte man weitere Informationen über die mehrdimensionale Fluidströmung eines LSG-Mediums im Raum. Es resultieren nämlich für jede seitliche Position (S) die Beträge

des Anteils der Fluidgeschwindigkeit im Raum, die auf die vertikalen Vektoren entfallen (O1 und O2). Damit wären zwei der drei Strömungsvektoren eines strömenden Fluidelementes in Richtung und Skalar unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm definiert. Zur Erleichterung der Zuordnung sei folgende Skizze gegeben (Fig. 11.4):

Fig. 11.4: Bezeichnung der Strömungsvektoren



Legende

T ist der tangentiale Vektor, R kennzeichnet den radialen und V den vertikalen Vektor eines Fluidelementes. Ist der Ultraschall-Wandler beispielsweise in seitlicher Position (S1 bis S4) lokalisiert, so liegt der „tangentiale Strömungsvektor" in sagittaler Richtung zum Wandler. Dem tangentialen Strömungsvektor zugeordnete Geschwindigkeitsbeträge werden mit U° bezeichnet.

Der dritte (radiale) Raumvektor beschreibt die Abweichung eines rotierenden Fluidelementes von der Kreisbahn. Die Rotation des Fluides findet bei LSG-Tests mit den kompendialen Paddle- oder Basket-Apparaturen in einem zylindrischen Gefäß mit hemisphärischem Boden statt. Die angelegten Rotationsraten führen zu relativ moderaten Kreisbewegungen des allseitig geschlossen zirkulierenden Mediums. Im zylindrischen Teil der Gefäße, also etwa im Raum oberhalb der Rührwerkzeuge, kann davon ausgegangen werden, daß einer Abweichung einzelner Fluidelemente von der Kreisbahn kaum Bedeutung zukommt. Es besteht außerdem ein streng linearer Zusammenhang von Rotationsrate und lateral gemessenen Fluidgeschwindigkeiten (vgl. Tab.11.15). Die Steigungen der Ausgleichsgeraden nach Regression der Daten für S2 und S3 sind zudem beinahe identisch. Obgleich kein Beweis, so mag dies doch

als Indiz dafür gelten, daß nur ein Bruchteil der Antriebsenergie zur Fluidrotation in eine von der Kreisbahn abweichende Bewegung der Fluidelemente und damit dem dritten Raumvektor zufließt. Der Beitrag des Vektors der Radialgeschwindigkeit kann also in erster Näherung an der Stelle maximal gemessener Geschwindigkeit vernachlässigt werden, da das System geschlossen (seitlich begrenzt) und symmetrisch ist. Die zentrifugalen und zentripetalen Kräfte kompensieren sich, da das Fluid inkompressibel ist und sich in einem geschlossenen System auf einer erzwungenen Kreisbahn bewegt.

11.3.3 Strömungsgeschwindigkeiten

Anmerkungen zu den folgenden Tabellen

Die Werte der unter dem Einfluß verschiedener Rotationsraten des Rührwerkzeuges tatsächlich vorherrschenden Fluid- oder Strömungsgeschwindigkeiten des bewegten LSG-Mediums werden in den nachfolgenden Tabellen (11.8-14) als Mittelwerte (MW) mit einfachen Stichprobenstandardabweichungen (SD) wiedergegeben. Negative Werte der Geschwindigkeitsbeträge U_A bedeuten eine Bewegung der Flüssigkeit auf den Wandler zu. Positive Werte signalisieren eine Bewegung der Flüssigkeit weg vom Wandler (den Ultraschall-Wandler fliehend). W_P gibt die Position des Ultraschall-Wandlers wieder, U_A charakterisiert die maximale Fluidgeschwindigkeit (in cm/s) bei sagittaler Messung in Richtung des Ultraschall-Wandlers und ω kennzeichnet die angelegte Rotationsrate des Rührwerkzeuges in (1/min.).

Tab.11.8: Paddle-Apparatur bei 900 ml Füllung: Fluidgeschwindigkeit U_A (cm/s) eines strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate des Rührwerkzeuges: laterale Meßpositionen

W_P	S1		S2		S3	
	U_A					
ω	MW	SD	MW	SD	MW	SD
(rpm)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)
25	4.14	0.04	3.07	0.14	1.74	0.01
50	8.67	0.22	7.54	0.09	8.36	0.09
75	11.93	0.08	12.21	0.11	13.02	0.04
100	16.01	0.06	16.82	0.06	17.77	0.09
125	20.29	0.12	21.50	0.13	22.69	0.02
150	24.69	0.34	26.37	0.10	27.14	0.05
175	28.67	0.31	31.33	0.08	32.07	0.24
200	32.63	0.20	36.52	0.19	36.92	0.08

Tab.11.9: Paddle-Apparatur bei 900 ml Füllung: Fluidgeschwindigkeit U_A (cm/s) eines strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate des Rührwerkzeuges: vertikale Meßpositionen

W_P	U		O1		O2	
	U_A					
ω	MW	SD	MW	SD	MW	SD
(rpm)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)
25	0.64	0.14	-0.64	0.01	0.47	0.01
50	0.23	0.07	-1.09	0.06	1.41	0.07
75	0.30	0.05	-1.30	0.07	2.32	0.05
100	0.43	0.05	-1.49	0.07	2.74	0.12
125	0.63	0.09	-1.76	0.02	3.14	0.26
150	0.64	0.05	-2.19	0.03	3.66	0.05
175	0.99	0.11	-2.40	0.20	3.86	0.03
200	1.13	0.20	-2.70	0.17	4.77	0.05

Tab.11.10: Basket-Apparatur bei 900 ml Füllung: Fluidgeschwindigkeit U_A (cm/s) eines strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate des Rührwerkzeuges: laterale Meßpositionen

W_P	**S1**		**S2**		**S3**	
	U_A					
ω	MW	SD	MW	SD	MW	SD
(rpm)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)
25	0.37	0.04	0.65	0.01	0.28	0.02
50	0.90	0.06	0.64	0.06	0.52	0.10
75	1.55	0.03	1.22	0.01	1.16	0.01
100	2.07	0.07	1.76	0.06	1.71	0.02
125	2.84	0.05	2.40	0.07	2.36	0.06
150	3.49	0.05	3.03	0.06	2.95	0.02
175	4.03	0.09	3.58	0.04	3.73	0.02
200	4.99	0.10	4.43	0.20	4.51	0.05

Tab.11.11: Basket-Apparatur bei 900 ml Füllung: Fluidgeschwindigkeit U_A (cm/s) eines strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate des Rührwerkzeuges: vertikale Meßpositionen

W_P	**U**		**O1**		**O2**	
	U_A					
ω	MW	SD	MW	SD	MW	SD
(rpm)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)
25	0.33	0.17	-0.09	0.07	-0.08	0.02
50	0.60	0.04	-0.11	0.07	-0.06	0.02
75	0.68	0.02	-0.11	0.01	0.10	0.01
100	0.41	0.05	-0.28	0.06	-0.43	0.02
125	0.52	0.08	-0.42	0.01	-0.48	0.03
150	0.43	0.10	-0.64	0.04	-0.46	0.05
175	0.47	0.09	-0.61	0.01	-0.52	0.02
200	0.55	0.06	-0.70	0.01	-0.59	0.03

Bei den Messungen der Position O1 war eine bemerkenswerte Beobachtung zu machen. In der Nähe der Gefäßwand trat eine Umkehr der Strömungsrichtung ein. Die

Strömung stieg als „Kriechströmung“ entlang der Gefäßwand aufwärts (neg. Vorzeichen!). Dies galt für die Paddle- und die Basket-Apparatur gleichermaßen (Tab.11.9 und 11.11). Bei letzterer strömte das Fluid jedoch -im Gegensatz zur Paddle-Apparatur- auch in Position O2 in Richtung des Wandlers. Dies bedeutete also, daß in dieser Position unter der fraglichen Rotationsrate ein Aufwärtsstrom registriert wurde.

Tab.11.12: Paddle-Apparatur bei 500 ml Füllung: Fluidgeschwindigkeit U_A eines strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate des Rührwerkzeuges.

W_P	S2		U	
	U_A			
ω (rpm)	MW (cm/s)	SD (cm/s)	MW (cm/s)	SD (cm/s)
25	3.56	0.02	0.70	0.00
50	9.71	0.02	0.68	0.03
75	14.94	0.02	1.09	0.06
100	20.54	0.09	1.03	0.05
125	25.70	0.03	1.59	0.02
150	30.93	0.09	1.80	0.04
175	36.29	0.05	1.64	0.79
200	41.59	0.05	2.29	0.05

Bei beiden Kombinationen von Position und Füllungsgrad (S2, 500 ml) und (S4, 1000 ml) war der Abstand des Wandlers von der Fluidoberfläche identisch. Daher kommt einem Vergleich der Strömungsgeschwindigkeiten an diesen Positionen hinsichtlich der unterschiedlichen Fluidmengen besondere Aussagekraft zu.

Tab.11.13: Basket-Apparatur bei 500 ml Füllung: Fluidgeschwindigkeit U_A eines strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate des Rührwerkzeuges.

W_P	S2		U	
	U_A			
ω	MW	SD	MW	SD
(rpm)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)
25	0.60	0.04	0.45	0.02
50	1.17	0.02	0.51	0.02
75	1.97	0.00	0.57	0.02
100	2.75	0.06	0.46	0.03
125	3.45	0.02	0.84	0.05
150	4.33	0.08	0.96	0.01
175	5.21	0.03	0.76	0.02
200	6.09	0.01	0.98	0.05

Tab.11.14: Paddle- und Basket-Apparatur bei 1000 ml Füllung: Fluidgeschwindigkeit U_A eines strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate des Rührwerkzeuges.

W_P	S4 paddle		S4 basket	
	U_A		U_A	
ω	MW	SD	MW	SD
(rpm)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)	(cm/s)
25	3.08	0.01	0.31	0.01
50	8.23	0.09	0.53	0.03
75	12.68	0.04	1.06	0.05
100	17.36	0.09	1.49	0.07
125	22.40	0.02	2.00	0.03
150	27.03	0.05	2.44	0.01
175	31.79	0.24	2.95	0.01
200	36.20	0.08	3.44	0.07

11.3.4 Strömungsgeschwindigkeit und Rotationsrate

Parameterschätzungen für den Zusammenhang von maximaler Fluid- oder Strömungsgeschwindigkeit (U_A) und Rotationsrate (ω) bei verschiedenen lateralen und vertikalen Meßpositionen des Ultraschall-Wandlers wurden nach einem linearen Modell unter einem 95 %-igen Konfidenzintervall ausgeführt:

U_A= b[1]*(ω)+b[0]

U_A ist in (cm/s) und ω in (1/min.) gegeben.

Die Resultate der Parameterschätzungen erlauben bei Affirmation eines linearen Zusammenhanges prinzipiell die Kalkulation der, beliebigen Rotationsraten eines LSG-Tests zugeordneten, Fluid- oder Strömungsgeschwindigkeiten in gegebener Position und in der jeweiligen Test-Apparatur.

Tab.11.15: Resultate der Parameterschätzungen für den Zusammenhang von Strömungsgeschwindigkeit (U_A) und Rotationsrate (ω) bei verschiedenen lateralen und vertikalen Meßpositionen des Ultraschall-Wandlers ($P<0.001$ für b[1], t-Test).

Position	Paddle			Basket		
	b[0]	b[1]	R^2	b[0]	b[1]	R^2
O1	-0.4154	-0.0114	0.9911	0.0371	-0.0045	0.9355
O2	0.2907	0.0223	0.9677	0.0600	-0.0041	0.7152
S1	0.0579	0.1629	0.9993	-0.3939	0.0260	0.9954
S2	-2.0225	0.1906	0.9995	-0.3164	0.0225	0.9767
S3	-2.1125	0.1962	0.9981	-0.6161	0.0246	0.9888
S4	-1.4607	0.1894	0.9998	0.0643	0.0192	0.9996
S2-500	-1.3196	0.2154	0.9996	-0.3614	0.0316	0.9971
U	0.1711	0.0040	0.6174	o.n.l.[146]	o.n.l.	o.n.l.
U-500	0.3550	0.0089	0.9095	o.n.l.	o.n.l.	o.n.l.

Die Resultate der Parameterschätzungen für den Zusammenhang von Strömungsgeschwindigkeit (U_A) und Rotationsrate (ω) bei verschiedenen lateralen und

[146] offensichtlich nicht linear

vertikalen Meßpositionen des Ultraschall-Wandlers im Fluidraum des LSG-Gefäßes offenbarten meist eine lineare Korrelation (Tab.11.15). Dies galt nicht für die von der basalen Meßposition (U) aus gewonnenen Daten. Weder für die Paddle- noch für die Basket-Apparatur korrelierten diese linear mit der Rotationsrate. Auch bei einer Befüllung der LSG-Gefäße mit 500 ml Medium war hier kein linearer Zusammenhang zwischen angelegter Rotationsrate und tatsächlich zu messender Strömungsgeschwindigkeit gegeben. In der Basket-Apparatur galt dieser Befund ebenfalls für die Meßposition (O2). Auch die hier gemessene Vertikalgeschwindigkeit des Mediums schien eher in irregulärer Weise von der Rotationsrate abhängig zu sein.
Fazit: Für die lateralen Positionen korreliert die Strömungsgeschwindigkeit (U_A) linear mit der Rotationsrate (ω). Dadurch ist es nun künftig möglich, die tatsächliche Strömungsgeschwindigkeit eines Mediums während eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests unter beliebigen Rotationsraten zu ermitteln.

11.3.5 Vorüberlegungen zum Strömungscharakteristikum

Literaturangaben

Baichwal et al. versuchten 1985, die Strömungsverhältnisse gebräuchlicher LSG-Testapparaturen näher zu beleuchten. Sie verwendeten mit der Auflösung von Kapseln und Pellets jedoch lediglich indirekte Bestimmungsmethoden der Hydrodynamik. Sie fanden, daß

- die „agitation intensity“ der Basket-Apparatur unter 150 rpm immer noch geringer war als in der Paddle-Apparatur unter 50 rpm
- die „agitation intensity“ der Basket-Apparatur an verschiedenen Positionen im Gefäß mit einem vertikalen Gradienten variierte
- ein solcher Gradient in der Paddle-Apparatur nicht vorherrsche.

Bewegung der Fluidelemente

Unter den gegebenen strömungsmechanischen Bedingungen eines geschlossenen rotierenden Fluidraumes unterliegen die Fluidelemente in den hemisphärischen Lösungsgeschwindigkeits-Gefäßen der Wirkung verschiedener Kräfte. Die

Kombination derselben bestimmt letztendlich Betrag und Vektor der Strömungsgeschwindigkeiten dieser Fluidelemente. Auf jedes Fluidelement im Raum wirken potentiell zentrifugale, vertikale und in der Horizontalen vor allem tangentiale Kräfte ein. Die Resultierende dieser Kräfte-Trias bewirkt eine Bewegung der Fluidelemente im Raum. Die Energie zur Bewegung der Fluidelemente wird durch die Rührgeräte (Paddle oder Basket) in das Medium eingetragen.

Dreh-Strömung und Potentialwirbel-Strömung

Das Fluid oder Medium befindet sich bei einem LSG-Test in Rotation. Die Strömung zirkuliert. Zwei Arten zirkulierender Strömungen werden unterschieden: Dreh-Strömung und Potentialwirbel-Strömung. In einer Dreh-Strömung drehen sich die auf einer Kreisbahn rotierenden Fluidteilchen zusätzlich um ihre eigene Achse. Die Bahngeschwindigkeit der Fluidelemente ist bei konstanter Winkelgeschwindigkeit dem Abstand vom Rotationszentrum proportional. Man spricht von „starrer Rotation“ (Gersten 1991). Dieser Strömung gleicht das Verhalten des zirkulär rotierenden Fluids bei LSG-Tests in der Paddle-Apparatur bis ca. 100 rpm. In einer Potentialwirbel-Strömung hingegen fließt keine Energie in eine zusätzliche Drehung der Fluidteilchen um ihre eigene Achse. Daher nimmt die Bahngeschwindigkeit der Fluidelemente zum Rotationszentrum hin zu. Es kommt zur Ausbildung eines zentralen Wirbels unter drehungsfreier Potentialströmung. Ein solches Verhalten der Strömung kann z.B. bei Rotationsraten > 125 rpm in der Paddle-Apparatur beobachtet werden (zentraler Sog).

Theoretische Bahngeschwindigkeit

Ist es möglich, die Bahngeschwindigkeit des bei der Rotationsbewegung die seitliche Meßebene (S-Positionen) durchströmenden Fluids a priori zu berechnen? Es soll geprüft werden, ob sich die Strömungsgeschwindigkeit des Mediums, zumindest in der Paddle-Apparatur, theoretisch berechnen läßt. Unter der stark vereinfachenden Annahme[147], daß die Winkelgeschwindigkeit des Paddles (U_W) auch die Winkelgeschwindigkeit des Mediums repräsentiere, ließe sich dessen

[147] Diese Voraussetzung trifft nur dann zu, wenn das Fluid durch das Paddle vollständig auf der Kreisbahn mitbewegt wird.

Bahngeschwindigkeit im Abstand r = 2.6 cm vom Rotationszentrum berechnen. Die Distanz von 2.6 cm entspricht genau dem radialen Abstand der Meßorte S2 bis S4 bei der Bestimmung der maximalen Fluidgeschwindigkeiten durch die Ultraschall-Puls-Echo-Methode. Eine gleichförmige Kreisbewegung[148] des Fluids liegt vor, wenn die Winkelgeschwindigkeit U_W konstant ist. Sie steht dann zur Bahngeschwindigkeit, für die hier U_B stehen soll, in folgender Beziehung:

$U_B = r*U_W$

Hieraus errechnen sich die skalaren Komponenten der Bahngeschwindigkeit U_B. Sie sind nachfolgend tabelliert (Tab.11.16):

Tab.11.16: Theoretische Bahngeschwindigkeit des rotierenden Fluids in der Paddle-Apparatur

Rotationsrate ω (rpm)	**Frequenz** (1/s)	**U_W** (1/s)	**U_B** (cm/s)
25	0.42	2.62	6.81
50	0.83	5.24	13.61
75	1.25	7.85	20.42
100	1.67	10.47	27.23
125	2.08	13.09	34.03
150	2.50	15.71	40.84
175	2.92	18.33	47.65
200	3.33	20.94	54.45

Der Vergleich der so kalkulierten „theoretischen“ Bahngeschwindigkeiten des Fluids mit den tatsächlich gemessenen Daten für das Skalar des tangentialen Geschwindigkeitsvektors der Bahngeschwindigkeit unter Rotationsraten von 25 rpm bis 200 rpm zeigt, daß die tatsächlichen Strömungsverhältnisse erwartungsgemäß komplexer sein müssen als die vermittels theoretischer Überlegungen postulierten. Selbst in der Paddle-Apparatur liegen die empirisch bestimmten Werte deutlich

[148] als Spezialfall einer Rotation mit konstanter Krümmung der Bahnkurve.

niedriger als die errechneten. So wurden für 100 rpm beispielsweise Bahngeschwindigkeiten von 16.8 cm/s (900 ml) bis 20.5 cm/s (500 ml) an der Meßposition S2 gefunden. Der theoretische Wert liegt dagegen für die gleiche Position bei 27.23 (cm/s). Das strömende Medium rotiert mithin nicht einmal in der Paddle-Apparatur mit derselben Geschwindigkeit wie das Rührwerk. Dies gilt bei allen Rotationsraten und selbstverständlich erst recht für die Basket-Apparatur, denn das Basket ist aufgrund seiner Geometrie in noch weit geringerem Ausmaß befähigt, das es umgebende Medium in Rotation zu versetzen. Das Rührwerk ist hier auch im Gleichgewichtszustand, also außerhalb einer Phase der Beschleunigung, nicht in der Lage, das Medium oder Fluid vollständig mitzuführen. Die Geschwindigkeitsdifferenz von kalkulierter und empirischer Strömung erklärt sich teilweise auch durch Dissipation (Levich 1962).

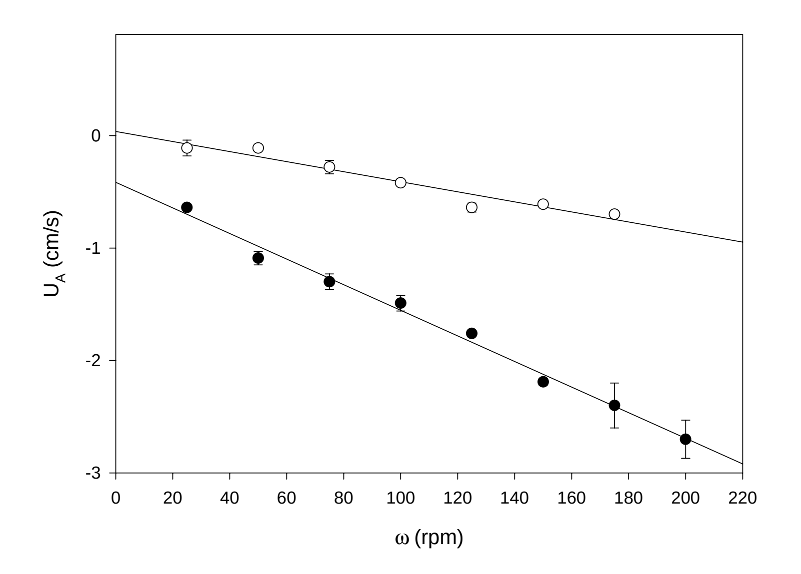
Fazit: Es ist nicht möglich, die tatsächlichen Strömungsgeschwindigkeiten der Medien unter den Bedingungen eines LSG-Tests a priori hinreichend genau zu berechnen.

11.3.6 Charakterisierung der Strömungsverhältnisse

Vorbemerkung

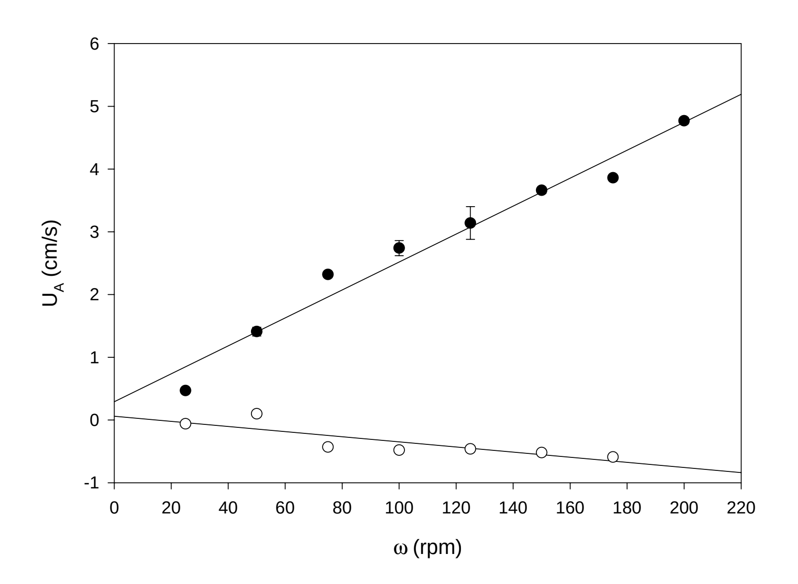
Die graphische Darstellung der Meßdaten erfolgt in Form der Mittelwerte mit Angabe der einfachen Stichproben-Standardabweichungen (MW±SD). Gegebenenfalls sind die Graphen der linearen Regression eingezeichnet. Werden keine näheren Angaben zum Füllungsgrad der LSG-Gefäße gemacht, so wurden stets 900 ml Medium verwendet. Zu stochastischen Vergleichen dienten als Prüfgrößen die Mittelwerte oder, bei nicht normalverteilten Datenpopulationen, die Mediane der Fluidgeschwindigkeits-Maxima (U_A) unter den angegebenen Rotationsraten (ω).

Fig. 11.5: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) bei Paddle (ausgefüllter Kreis) und Basket (offener Kreis): Meßposition O1



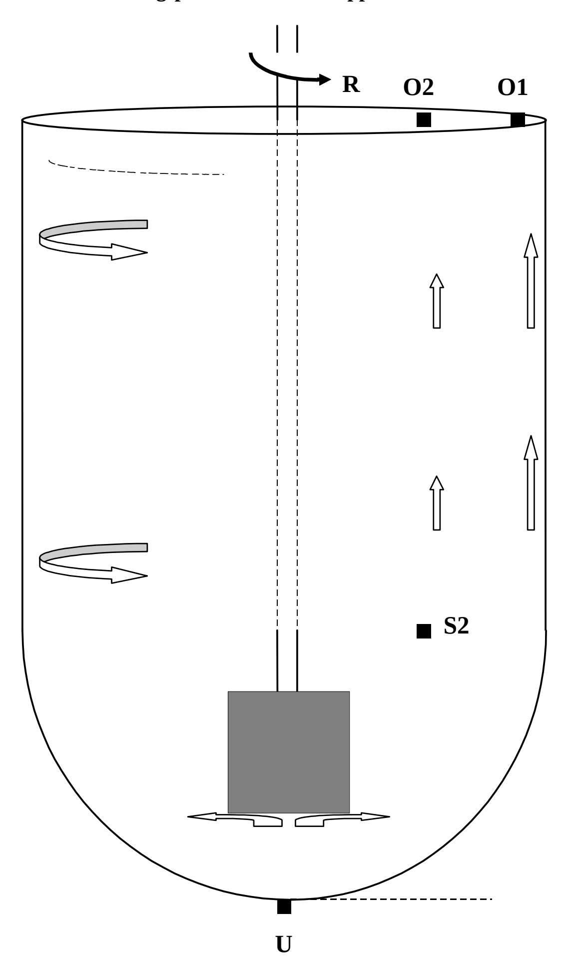
Das LSG-Medium strömt an dieser peripher-apikalen Position (O1) in Richtung des Ultraschall-Wandlers (Fig. 11.5). Die Fluidgeschwindigkeits-Daten besitzen ein negatives Vorzeichen. Dies bedeutet, daß am Rand der Lösungsgeschwindigkeits-Gefäße unter sämtlichen Rotationsraten von 25 bis 200 rpm eine aufwärts gerichtete Kriechströmung vorherrscht. Die Fluidgeschwindigkeits-Profile von Paddle und Basket unterscheiden sich dabei an der Meßposition O1 unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm signifikant (Mann-Whitney-Rangsummen-Test, $P<0.001$).

Fig. 11.6: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) bei Paddle (ausgefüllter Kreis) und Basket (offener Kreis): Meßposition O2.



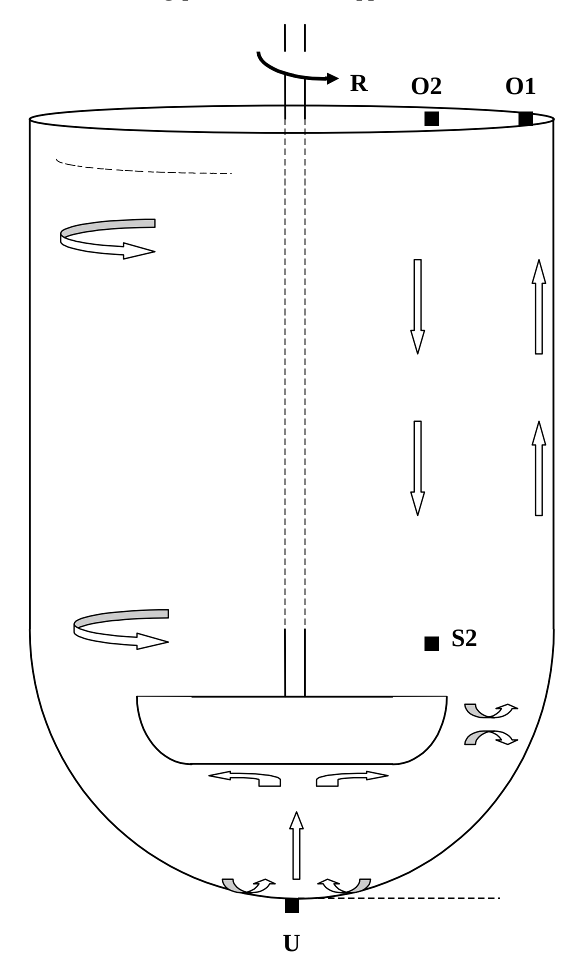
Die Fluidgeschwindigkeits-Profile von Paddle und Basket unterscheiden sich offensichtlich auch an der Meßposition O2 unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm signifikant (Mann-Whitney-Rangsummen-Test, $P<0.001$). Während jedoch erstaunlicherweise beim Basket die aufsteigende Strömungs*richtung* beibehalten wurde, herrscht in der Paddle-Apparatur an dieser Position ein heftiger Abwärts-Sog vor (Fig. 11.6). Dieser „Strudel“ reißt das peripher aufgestiegene Fluid zentral am Rührwerks-Schaft entlang nach unten. Im Gegensatz zu der dadurch verursachten guten Durchmischung werden die Fluid-Räume ober- und unterhalb des Rührwerks in der Basket-Apparatur durch den in der „Fläche“ wirkenden Aufwärtsstrom an O1 *und* O2 eher separiert. Die zwei folgenden Skizzen veranschaulichen u.a. diesen Sachverhalt (Fig. 11.7-8). Die Pfeile geben die Strömungsrichtungen vor.

Fig. 11.7: Schematisches Strömungsprofil der Basket-Apparatur



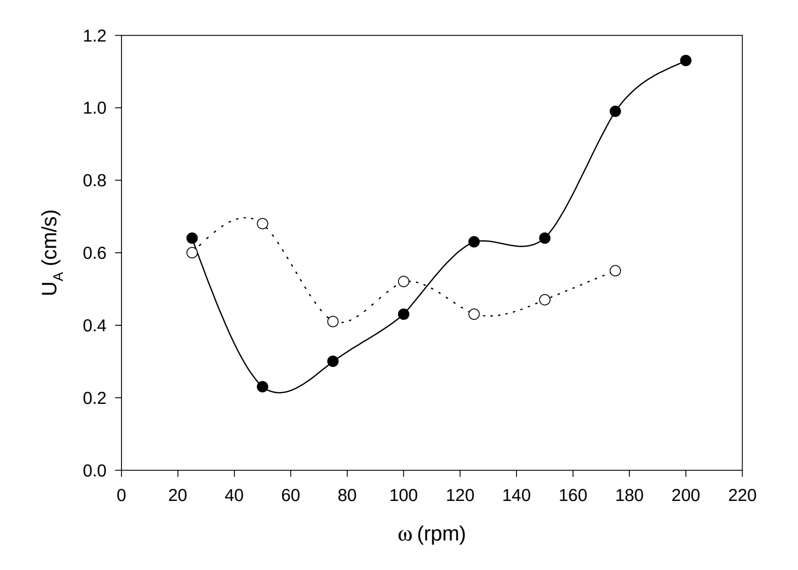
Da die Gefäße symmetrisch sind genügte es, auch aus Gründen der besseren Übersicht, nur die experimentell quantifizierten Ströme einzuzeichnen. Qualitative Erörterungen der Strömungsprofile finden sich auch unter 11.3.1.

Fig. 11.8: Schematisches Strömungsprofil der Paddle-Apparatur



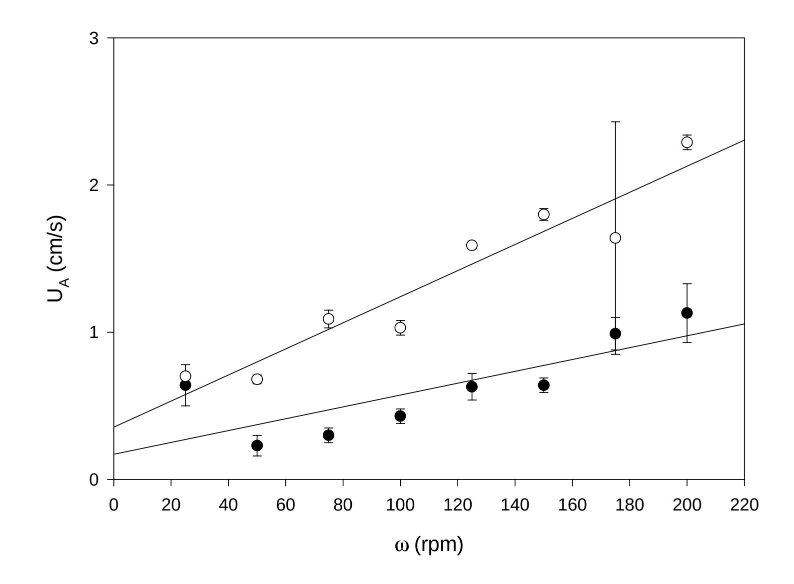
Der Verlauf der Strömungen wird unter 11.3.1 für die Paddle-Apparatur eingehend erläutert.

Fig. 11.9: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) bei Paddle (ausgefüllter Kreis) und Basket (offener Kreis): Meßposition U



Die basale Meßposition (U) ist v.a. in der Paddle-Apparatur von großer Bedeutung, denn genau an dieser Stelle kommen viele sedimentierende Arzneiformen (darunter Tabletten oder Weichgelatine-Kapseln) zu liegen. Diese Arzneiformen sind dann tatsächlich den hier in Erscheinung tretenden Strömungsgeschwindigkeiten (U_A) des LSG-Mediums ausgesetzt (Fig. 11.9). Die Fluidgeschwindigkeits-Profile von Paddle und Basket unterscheiden sich an der basalen Meßposition U unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm nicht signifikant (t-Test, P=0.306). Die Strömungsrichtung weist nach oben, zum Rührwerk hin. Die Strömungsgeschwindigkeiten sind gering und in der Paddle-Apparatur erst oberhalb von 125 rpm größer als in der Basket-Apparatur. Hierin mag einer der Gründe liegen für den unter niedrigen Rotationsraten auftretenden „Coning-Effekt“ in der Paddle-Apparatur.

Fig. 11.10: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω), Paddle bei 900 ml Befüllung (ausgefüllter Kreis) und bei 500 ml Befüllung (offener Kreis): Meßposition U

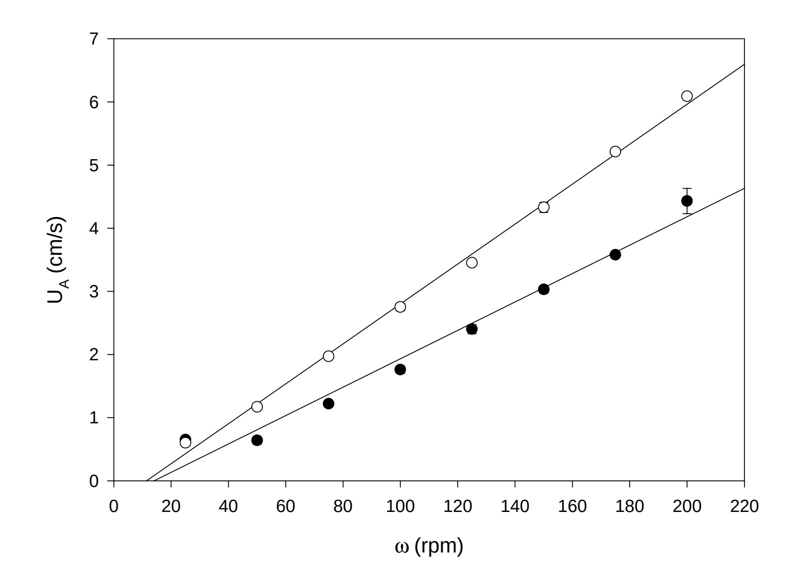


Die aufwärts gerichtete Strömungsgeschwindigkeit (U_A) des Mediums ist unterhalb des Rührwerks (Meßposition U) beim Paddle vom Füllungsgrad des LSG-Gefäßes abhängig (Fig. 11.10). Sie steigt signifikant an bei Reduktion des Volumens von 900 ml auf 500 ml Befüllung (t-Test, $P<0.001$). Dies bedeutet, daß die vom Rührwerk erzeugte Sogwirkung bei Verringerung der Fluidmasse größer wird. Die in das Medium eingetragene Energiemenge[149] wird hydrodynamisch wirksamer in eine Bewegung des Fluides umgesetzt. Ein entsprechender Vergleich der Datenpopulationen für die Meßposition U erreicht in der Basket-Apparatur hingegen keine stochastische Signifikanz ($P>0.05$). Ferner kann festgestellt werden, daß unter 175 rpm die auftretenden Standardabweichungen am größten sind. Dies zeigen auch

[149] Vgl. die Ausführungen zum fluidmassenspezifischen Energieeintrag (ε) unter Kap. II. (5.6.2).

die Daten zu anderen Meßpositionen (S1, S3, O1 in der Paddle-Apparatur bei 900 ml und 175 rpm, Tab.11.8-9)). Da sich durch die Standardabweichungen u.a. auch Geschwindigkeitsfluktuationen der Fluidelemente ausprägen deutet dieser Befund auf das Vorliegen einer hydrodynamischen Übergangszone im Rotationsgebiet von etwa 160 bis 185 rpm hin. Das hydrodynamische Gesamtsystem scheint hier in einen anderen Zustand zu transformieren. Dieser Vorgang wurde einleitend mit dem Begriff der „Oszillation“ umschrieben.

Fig. 11.11: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω), Basket bei 900 ml Befüllung (ausgefüllter Kreis) und bei 500 ml Befüllung (offener Kreis): Meßposition S2



Die Strömungsgeschwindigkeit (U_A) des Mediums ist bei einem Befüllungsgrad von 500 ml unter verschiedenen Rotationsraten (25 bis 200 rpm) in der Meßposition S2 signifikant größer als bei einer Beschickung der LSG-Gefäße mit 900 ml (gepaarter t-Test, $P<0.001$, Fig. 11.11). Dies gilt ceteris paribus auch für die Paddle-Apparatur

(Fig. 11.12). Die hydrodynamischen Gegebenheiten bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests in den kompendialen Geräten mit 900 ml Medium unterscheiden sich demnach von solchen unter Verwendung von 500 ml.

Fig. 11.12: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω), Paddle bei 900 ml Befüllung (ausgefüllter Kreis) und bei 500 ml Befüllung (offener Kreis): Meßposition S2

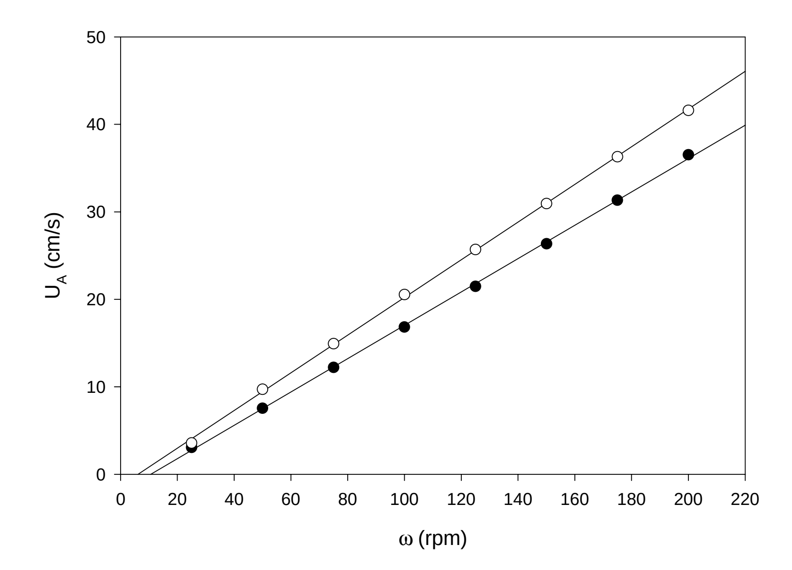
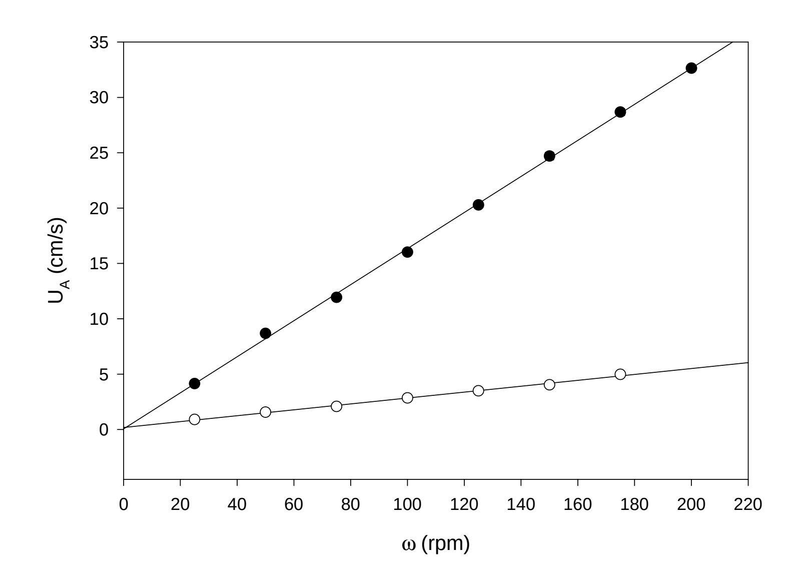
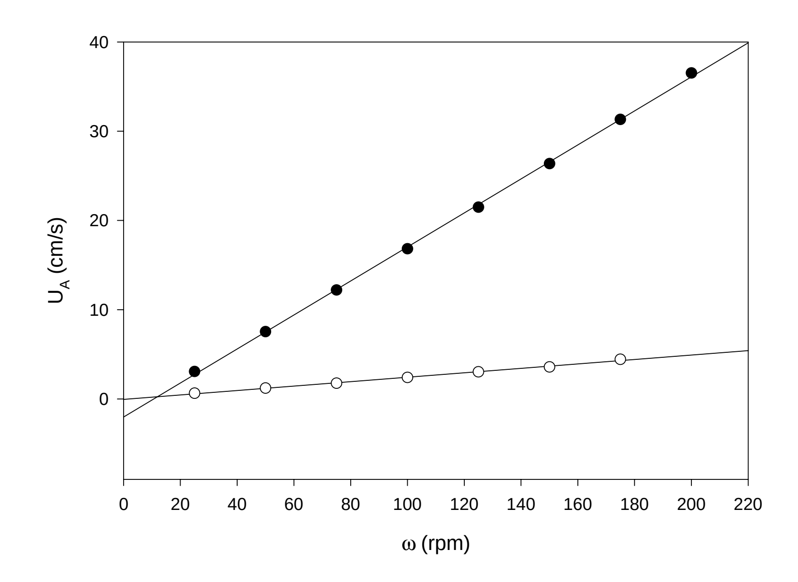


Fig. 11.13: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) bei Paddle (ausgefüllter Kreis) und Basket (offener Kreis): Meßposition S1



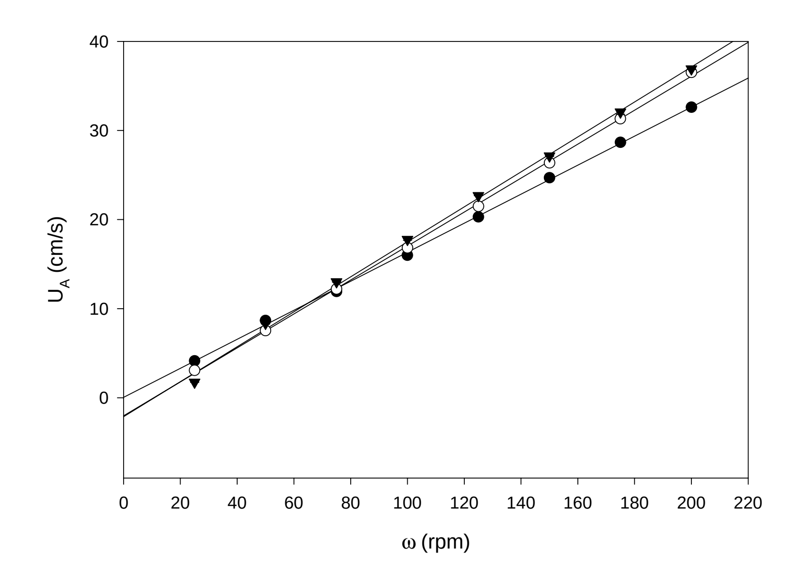
Die in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) maximal erreichten Fluid- oder Strömungsgeschwindigkeiten (U_A) des rotierenden LSG-Mediums sind beim Paddle an der Meßposition S1, also unterhalb des Rührwerkes, signifikant größer als beim Basket (t-Test, $P<0.001$, Fig. 11.13).

Fig. 11.14: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) bei Paddle (ausgefüllter Kreis) und Basket (offener Kreis): Meßposition S2



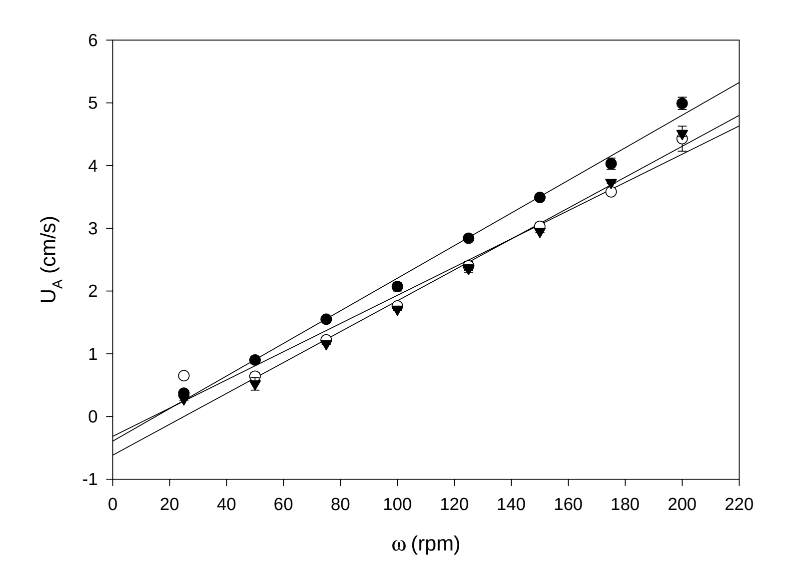
Die Beträge der Strömungsgeschwindigkeiten (U_A) in Rotationsrichtung, gemessen aus der lateralen Position S2, nehmen unter allen Rotationsraten in der Paddle-Apparatur etwa 8 mal größere Werte an als ceteris paribus in der Basket-Apparatur gemessen werden können (Fig. 11.14). Diese Aussage beansprucht sinngemäß auch für Messungen aus den übrigen lateralen Positionen S1, S3 und S4 Gültigkeit. Die hydrodynamische Gesamtsituation der kompendialen LSG-Apparaturen unterscheidet sich substantiell unter allen Rotationsraten (ANOVA, $P<0.001$).

Fig. 11.15: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) beim Paddle: Meßposition S1 (ausgefüllter Kreis), Meßposition S2 (offener Kreis), Meßposition S3 (Dreieck)



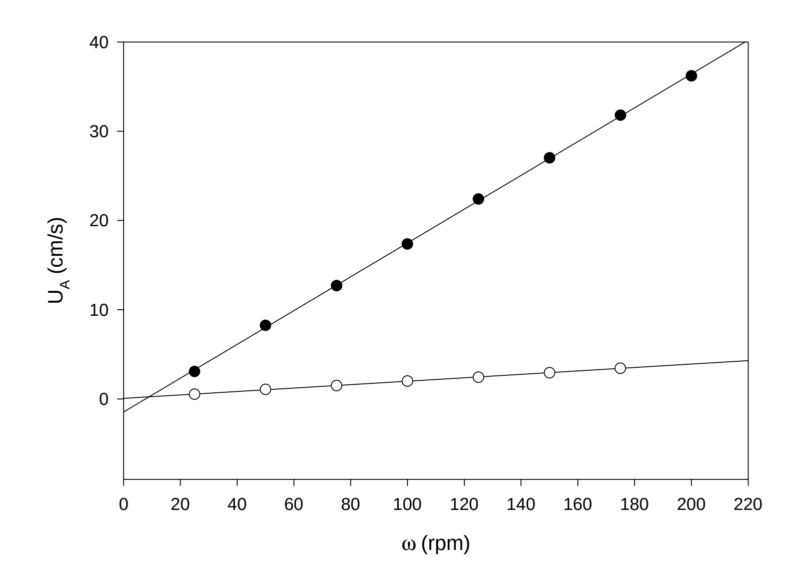
Die Strömungsgeschwindigkeiten (U_A) unterscheiden sich an den verschiedenen lateralen Meßpositionen S1 bis S4 unter Rotationsraten (ω) von 25 bis 200 rpm in der Paddle-Apparatur nicht signifikant voneinander (einfaktorielle Varianzanalyse, P=0.992). Unter 75 rpm sind sie sogar nahezu identisch an allen räumlichen Positionen im Medium (Fig. 11.15). Dasselbe gilt sinngemäß entsprechend für die Basket-Apparatur (P=0.769).

Fig. 11.16: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) beim Basket: Meßposition S1 (ausgefüllter Kreis), Meßposition S2 (offener Kreis), Meßposition S3 (Dreieck)



Mit Bezug auf die LSG von Arzneistoffen aus festen Arzneiformen müssen für die Basket-Apparatur drei Fälle unterschieden werden: 1. Eine (noch) nicht zerfallene Arzneiform befindet sich innerhalb des Baskets, 2. bereits desintegriertes Material befindet sich (noch) innerhalb des Baskets und 3. desintegriertes Material ist durch die Maschen gelangt und sammelt sich entweder am Gefäß-Boden (Meßposition U !) oder wird im Fluidstrom dispergiert. Nur für diesen letzten Fall wird die hier untersuchte Hydrodynamik für die LSG von Arzneistoffen in der *Basket*-Apparatur relevant. Die hydrodynamische Situation *innerhalb* des Baskets kann mit der vorliegenden UPE-Methode nicht beschrieben werden.

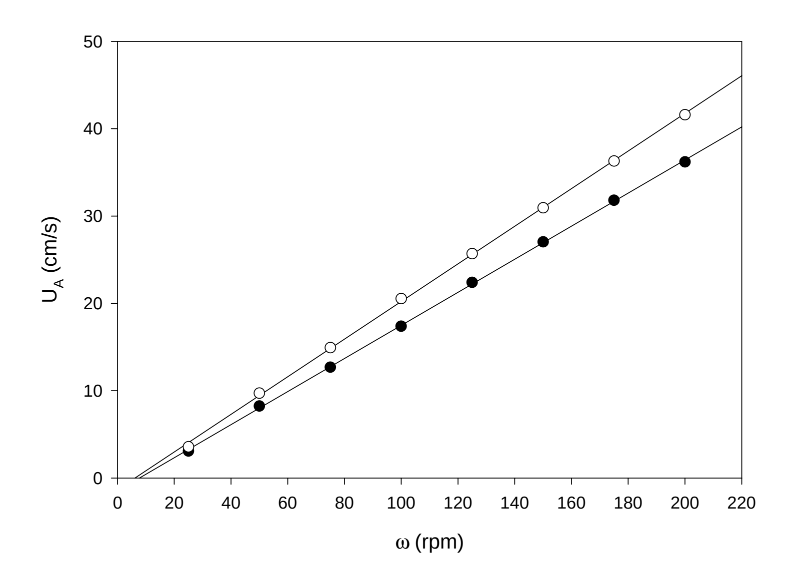
Fig. 11.17: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) bei Paddle (ausgefüllter Kreis) und Basket (offener Kreis): Meßposition S4



Für die nahe der Phasengrenzfläche zur Luft gelegene Meßposition S4 (Fig. 11.17) gilt bei Befüllung mit 1000 ml im Grundsatz, was von den übrigen lateralen Meßpositionen bereits ausgesagt wurde: Die Strömungsgeschwindigkeiten U_A unterscheiden sich bei Rotationsraten von 25 bis 200 rpm auch an dieser oberflächenproximalen Position, jedoch nicht um den Faktor 8, sondern um das Zehn- bis Elffache. Das Paddle führt das Fluid in eine oberflächenwirksamere Rotationsbewegung (vgl. Fig. 11.22). Das ist besonders bei Auflösungsexperimenten durch Einarbeiten von Gasen bedeutsam[150].

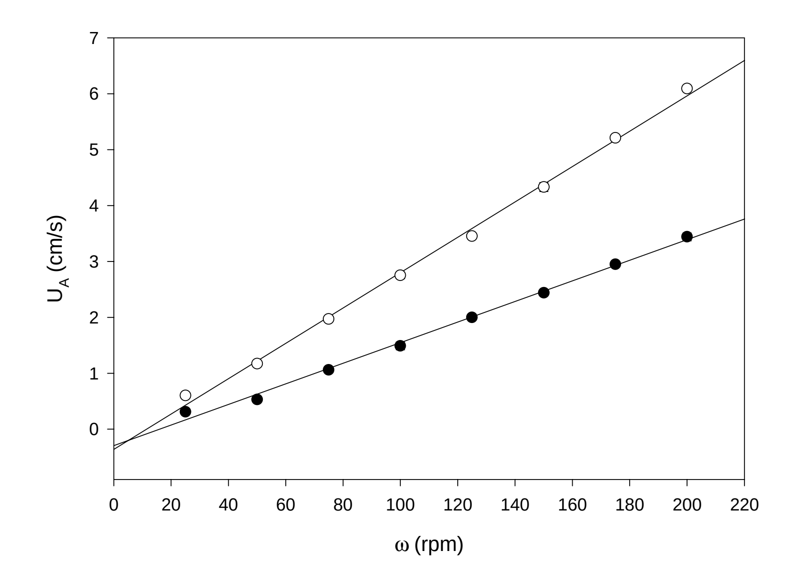
[150] vgl. die Darlegungen zur Sauerstoff-Dissolution-Methode (13.4).

Fig. 11.18: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) beim Paddle: Meßposition S4 bei 1000 ml Befüllung (ausgefüllter Kreis) und Meßposition S2 bei 500 ml Befüllung (offener Kreis)



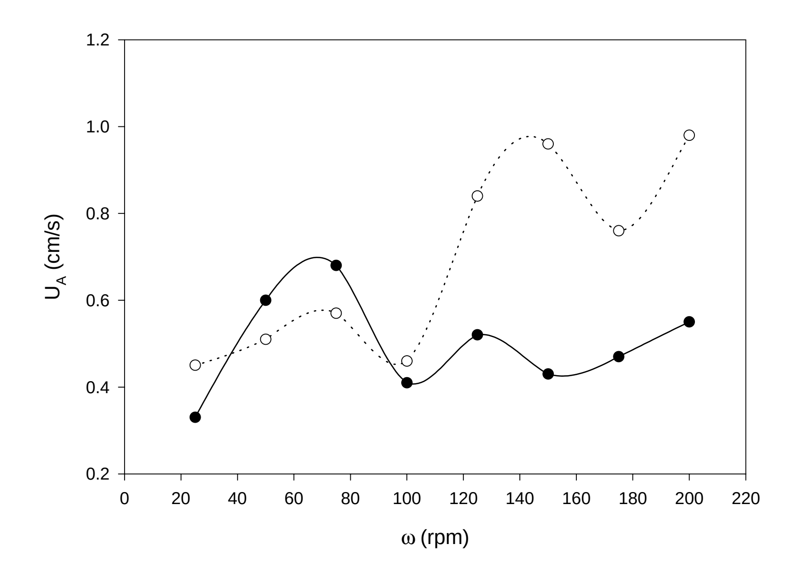
Die laterale Meßposition S4 war bei 1000 ml Füllungsgrad etwa gleich weit von der Fluidoberfläche entfernt wie die Meßposition S2 bei 500 ml Befüllung. Die an diesen Positionen detektierbaren Strömungsgeschwindigkeiten (U_A) unterscheiden sich nicht substantiell unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm (t-Test, P=0.630).

Fig. 11.19: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) beim Basket: Meßposition S4 bei 1000 ml Befüllung (ausgefüllter Kreis) und Meßposition S2 bei 500 ml Befüllung (offener Kreis)



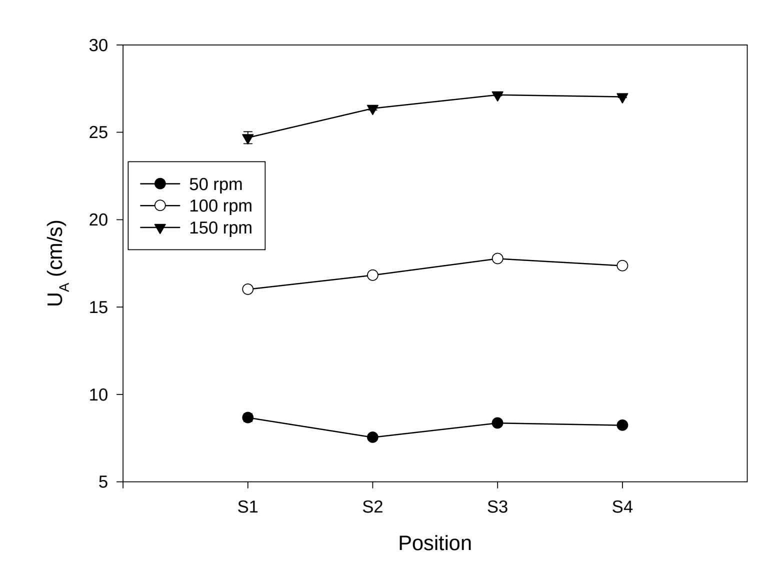
Die laterale Meßposition S4 war auch in der Basket-Apparatur bei 1000 ml Füllungsgrad etwa gleich weit von der Fluidoberfläche entfernt wie die Meßposition S2 bei 500 ml Befüllung. Die an diesen Positionen detektierbaren Strömungsgeschwindigkeiten (U_A) unterscheiden sich, abhängig vom Füllungsgrad, etwas stärker (Fig. 11.19). Sie erreichen jedoch unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % keine stochastische Signifikanz (t-Test).

Fig. 11.20: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω), Basket bei 900 ml Befüllung (ausgefüllter Kreis) und bei 500 ml Befüllung (offener Kreis): Meßposition U



Die Strömungsverhältnisse unterhalb des Baskets (Meßposition U) können als „instabil" bezeichnet werden (Fig. 11.20). Sie bewegen sich auf einem sehr niedrigen Fluidgeschwindigkeits-Niveau und scheinen eher den Einfluß thermisch bedingter Konvektionsströme zu reflektieren. Lediglich bei einer Befüllung mit nur 500 ml werden bei Rotationsraten oberhalb von 125 rpm geringe Sogwirkungen generiert.

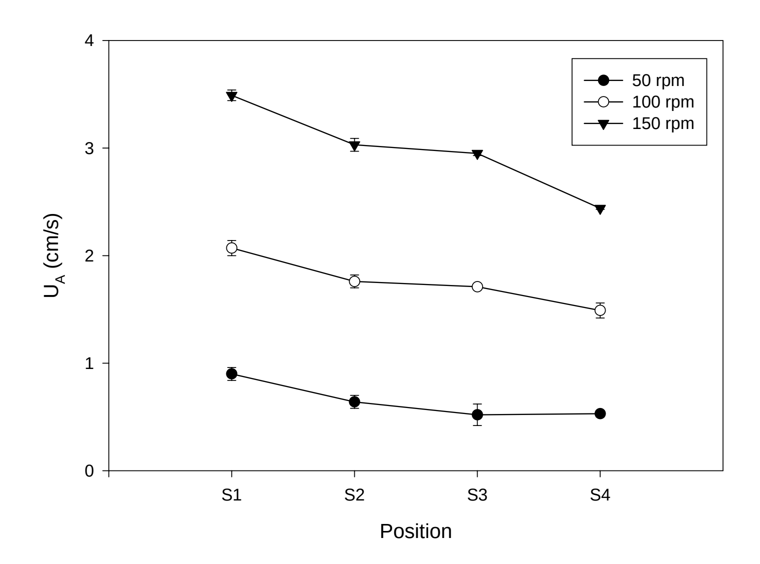
Fig. 11.21: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der lateralen Meßposition bei unterschiedlichen Rotationsraten (rpm): Paddle bei 900 ml Befüllung (S1 bis S3) und 1000 ml (S4)



Die Werte der maximalen Fluidgeschwindigkeiten (U_A) bewegen sich an allen lateralen Meßposition unter verschiedenen Rotationsraten (50 bis 150 rpm) in der Paddle-Apparatur auf etwa demselben Niveau. Dies spricht für eine vergleichsweise homogene Geschwindigkeitsverteilung im Auflösungs-Gefäß bei gleichmäßiger Rotation des Fluides (Fig. 11.21)[151].

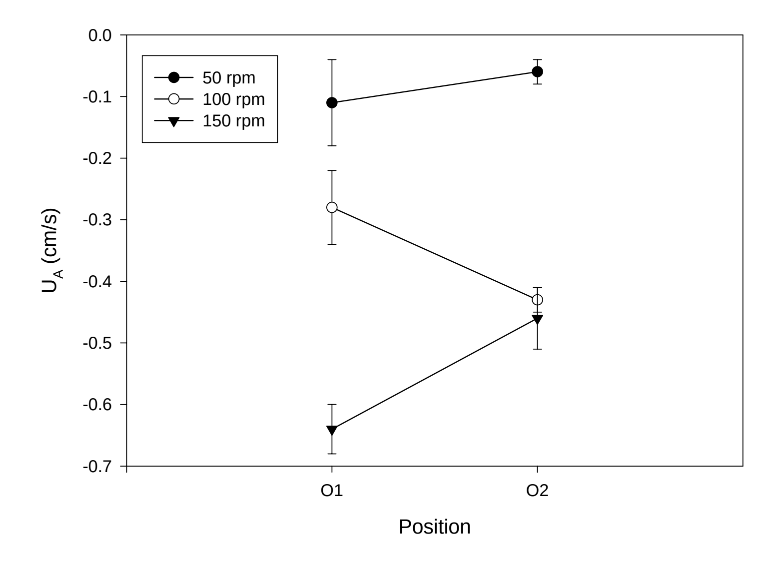
[151] Die eingezeichneten Verbindungslinien zwischen den Meßpunkten dienen der besseren Visualisierung von Profilen. Sie repräsentieren in Fig. 11.21 bis 11.24 weder Meßdaten noch Regressionsmodelle.

Fig. 11.22: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der lateralen Meßposition bei unterschiedlichen Rotationsraten (rpm): Basket bei 900 ml Befüllung (S1 bis S3) und 1000 ml (S4)



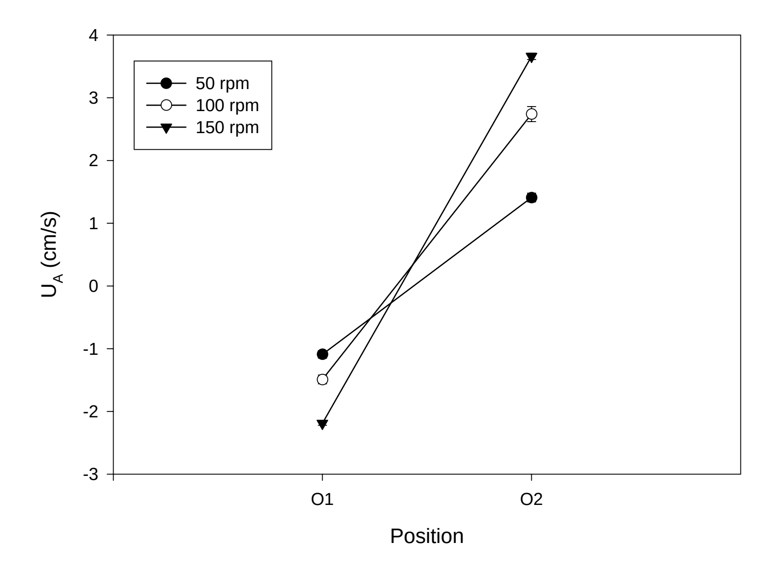
Bei der Basket-Apparatur erkennt man unter Rotationsraten von 50 bis 150 rpm einen von der Meßposition abhängigen Trend zu geringeren Strömungsgeschwindigkeiten je weiter man sich der Wasseroberfläche nähert (S1 bis S4). Das Basket ist aufgrund seiner zylindrischen Form als Rührwerk weniger geeignet, das es umgebende Fluid in Bewegung zu versetzen und in seiner Rotation mitzuführen (Fig. 11.22). Diese Unterschiede in den tangentialen Fluidgeschwindigkeits-Maxima der Rotationsströme erreichen jedoch auch unter Einbeziehung der Position S4 keine statistische Signifikanz (ANOVA, P=0.906).

Fig. 11.23: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der apikalen Meßposition bei unterschiedlichen Rotationsraten (rpm): Basket bei 900 ml Befüllung



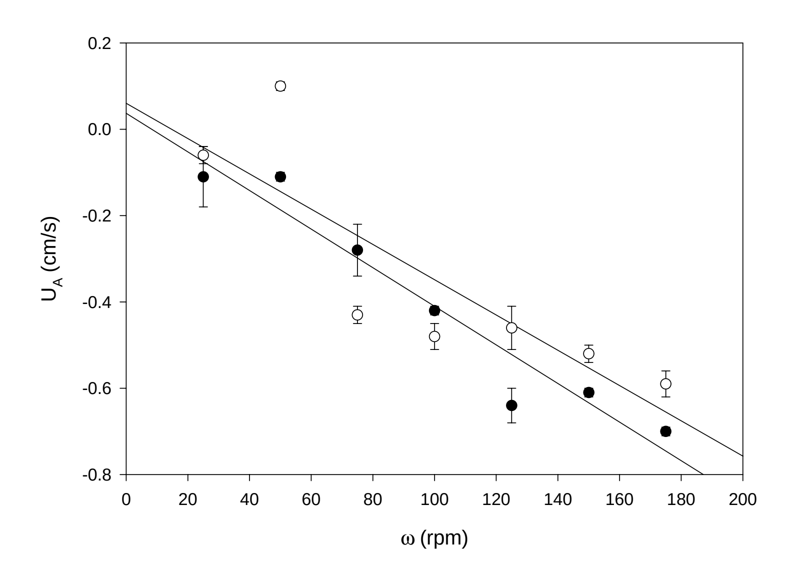
Die maximalen Fluidgeschwindigkeiten (U_A) wurden in Abhängigkeit von der apikalen Meßposition bei unterschiedlichen Rotationsraten in der Basket-Apparatur bei Befüllung mit 900 ml Medium bestimmt (Fig. 11.23). Im Gegensatz zur entsprechenden Messung in der Paddle-Apparatur tritt sowohl an der Meßposition O1 als auch an der Meßposition O2 ein Aufwärtsstrom in Erscheinung. Unter 50 und 150 rpm wird dieser Aufwärtsstrom beim Wechsel der Positionen von O1 nach O2 erwartungsgemäß schwächer. Unter 100 rpm jedoch ist das Gegenteil der Fall. Der zentrale Aufwärtsstrom an der Meßposition O2, also oberhalb des Basket-Rührwerks, verstärkt sich sogar noch! Dies ist ein erstaunlicher Befund, der hier erstmals dokumentiert wird. Eine Erklärung des Tatbestandes ist gegenwärtig nicht bekannt. Allerdings erreicht dieser Unterschied auf dem 95 %-igen Signifikanzniveau gerade noch keine statistische Bedeutung (Kruskal-Wallis Rangsummen-ANOVA, P=0.067).

Fig. 11.24: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der apikalen Meßposition bei unterschiedlichen Rotationsraten (rpm): Paddle bei 900 ml Befüllung



Betrachtet man die Paddle-Apparatur bei Standard-Befüllung mit 900 ml Medium unter Rotationsraten von 50, 100 und 150 rpm so erkennt man (Fig. 11.24), daß Richtung und Beträge der vertikalen Strömungsgeschwindigkeiten (U_A) des strömenden LSG-Mediums sich an den Positionen O1 und O2 signifikant unterscheiden (t-Test, $P<0.001$). Die periphere Position O1 detektiert eine „Kriechströmung“, die vom Gefäßboden an der Wand entlang aufsteigt, sich also dem Wandler nähert (neg. Vorzeichen). Zur Kompensation existiert demgegenüber an der Position O2 eine zentrale, nach unten gerichtete „Fall- oder Sogströmung“ (positives Vorzeichen).

Fig. 11.25: Fluidgeschwindigkeit (U_A) des strömenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) beim Basket an der Meßposition O1 (ausgefüllter Kreis) und an der Meßposition O2 (offener Kreis)



Die vergleichsweise ausgeprägten Standardabweichungen signalisieren eine instabilere Vertikalströmung in der Basket-Apparatur. Die Strömung ist ab 75 rpm aufwärts gerichtet, in Richtung des Ultraschall-Wandlers orientiert (neg. Vorzeichen). Im Gegensatz zur Paddle-Apparatur gilt dies für beide Meßpositionen (O1 und O2, vgl. Fig. 11.25).

Fig. 11.26: Fluidgeschwindigkeits-Profile (U°) des strömenden LSG-Mediums bei ansteigenden Rotationsraten (ω) von 25 bis 200 rpm und in Abhängigkeit von der Wandler-Distanz (W_D) an der lateralen Meßposition S2: Paddle bei 500 ml Befüllung.

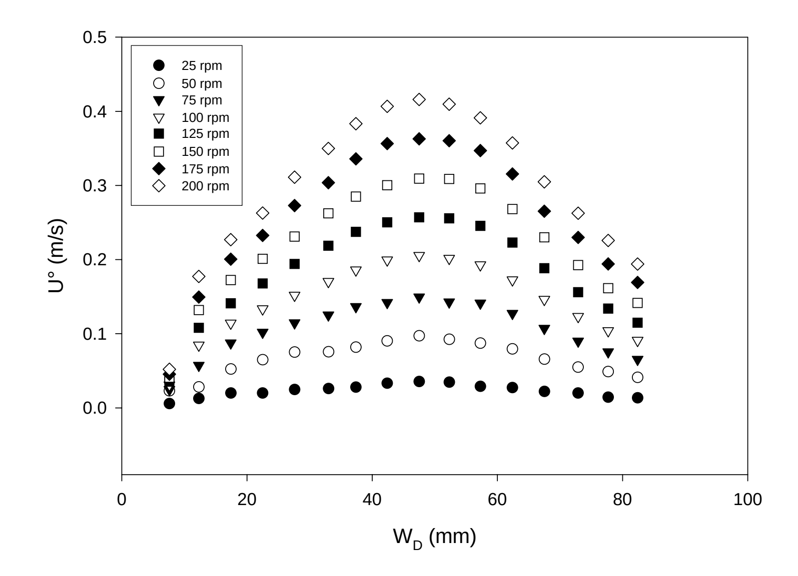


Abbildung 11.26 referiert exemplarische Fluidgeschwindigkeits-Profile des strömenden LSG-Mediums bei ansteigenden Rotationsraten (ω) von 25 bis 200 rpm in Abhängigkeit von der Wandler-Distanz (W_D) an der lateralen Meßposition S2 der Paddle-Apparatur bei 500 ml Befüllung (vgl. auch Kap.VIII 22.1). Die eingezeichneten Meßpunkte repräsentieren den vom Ultraschall-Wandler „sichtbaren“, registrierbaren Anteil der Strömungsgeschwindigkeit des rotierenden Fluids in sagittaler Richtung zum Wandler (U°). Gut erkennt man den nahezu perfekt symmetrischen Verlauf der Meßkurven unter den jeweiligen Rotationsraten. Der Hochpunkt einer solchen Kurve repräsentiert die maximale Fluidgeschwindigkeit (U_A) unter der betreffenden Rotationsrate. Dieser Meßwert kommt immer dann zustande, wenn sich ein rotierendes Fluidelement genau auf der Höhe des Ultraschall-Wandlers, also „sagittal“ zu ihm befindet. An den lateralen Meßpositionen (S1 bis S4) ist dies

auf Höhe des Rührwerk-Schaftes der Fall. Wenn sich das rotierende Fluidelement jedoch nicht in vollständig sagittaler Position zum Ultraschall-Wandler befindet, so registriert letzterer nur einen Anteil an der tatsächlichen Fluidgeschwindigkeit (U_A). Dieser Anteil wurde mit U° bezeichnet. Das ist beispielsweise an lateralen Meßpositionen (S1 bis S4) für wandler-proximale Koordinaten der Fall, also für Koordinaten (W_D) von der Ultraschall-Wandler-Oberfläche bis zur Gefäßmitte hin (hier *scheint* das Fluid mit zunehmendem Abstand vom Wandler schneller zu strömen) und für Koordinaten (W_D) von der Gefäßmitte zur gegenüberliegenden Gefäßwand hin (hier *scheint* das Fluid mit zunehmendem Abstand vom Wandler langsamer zu strömen, was aber selbstverständlich nicht der Fall ist). Die Tabellen im Anhang (22.1) geben detaillierten Aufschluß über den in sagittaler Richtung zum Ultraschall-Wandler meßbaren Beitrag des tangentialen Geschwindigkeitsvektors.

11.4 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

1. Im Hinblick auf die erzeugte Rotations-Strömung unterschieden sich die beiden Rührwerkzeuge (Paddle und Basket) bei identischen Rotationsraten und einem Füllungsgrad von 900 ml etwa um den Faktor 8.
2. Für die lateralen Positionen korrelierte die Fluidgeschwindigkeit (U_A) linear mit der Rotationsrate (ω). Dadurch ist es nun künftig möglich, die tatsächliche Fluidgeschwindigkeit eines Mediums während eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests unter beliebigen Rotationsraten zu ermitteln. In Kenntnis der tatsächlichen Fluid- oder Strömungsgeschwindigkeiten wiederum wird im Zusammenhang mit den Darlegungen zum Konzept der konvektiven Diffusion und dem „Kombinations-Modell“ eine theoretische Behandlung der Auflösung von Arzneistoffen in kompendialen LSG-Apparaturen möglich. Die LSG ist unter bestimmten Voraussetzungen prognostizierbar.
3. Es ist nicht möglich, die tatsächlichen Strömungsgeschwindigkeiten der Medien unter den Bedingungen eines LSG-Tests aufgrund der justierten Rotationsrate des Rührwerkzeuges a priori hinreichend genau zu berechnen. In Anwendung der UPE-Methode ist es jedoch gelungen, dieselben empirisch zu ermitteln.

4. In der Basket-Apparatur wurden bei einem Füllungsgrad von 900 ml aus den lateralen Meßpositionen in Abhängigkeit von den Rotationsraten des Rührwerkes (ω in rpm) folgende (tangentiale) Fluidgeschwindigkeiten (U_A in cm/s) erreicht:
   - S1: 0.37 cm/s (25 rpm) bis 4.99 cm/s (200 rpm)
   - S2: 0.65 cm/s (25 rpm) bis 4.43 cm/s (200 rpm)
   - S3: 0.28 cm/s (25 rpm) bis 4.51 cm/s (200 rpm)
5. In der Paddle-Apparatur wurden bei einem Füllungsgrad von 900 ml aus den lateralen Meßpositionen in Abhängigkeit von den Rotationsraten des Rührwerkes (ω in rpm) folgende (tangentiale) Fluidgeschwindigkeiten (U_A in cm/s) erreicht:
   - S1: 4.14 cm/s (25 rpm) bis 32.63 cm/s (200 rpm)
   - S2: 3.07 cm/s (25 rpm) bis 36.52 cm/s (200 rpm)
   - S3: 1.74 cm/s (25 rpm) bis 36.92 cm/s (200 rpm)
6. Unter Rotationsraten von mindestens 75 rpm wurden oberhalb des Paddles höhere Strömungsgeschwindigkeiten erzielt (Meßpositionen S2 und S3) als unterhalb (Meßposition S1).
7. Unter Rotationsraten von mehr als 160 rpm, besonders ausgeprägt aber bei etwa 175 rpm, scheint das hydrodynamische System eine Veränderung zu erleiden. Es entstand ein optisch wahrnehmbarer Sog. Außerdem wiesen die Meßdaten größere Standardabweichungen auf. Die Strömung „fluktuierte“, transformierte möglicherweise in einen turbulenten Zustand.
8. Bei einem Füllungsgrad der Lösungsgeschwindigkeits-Gefäße mit 500 ml wurden ceteris paribus signifikant größere Strömungsgeschwindigkeiten nachgewiesen als bei einer Befüllung mit 900 ml. Dieser Unterschied erklärt sich bei Einstellung identischer Rotationsraten aus der geringeren Energie-Dissipation bei Bewegung einer kleineren Fluidmasse.
9. Die Strömungsgeschwindigkeiten in vertikalen Richtungen (U, O1 und O2) betrugen nur einen Bruchteil der Beträge der Rotationsströmung. In der Nähe der Gefäßwände (Position O1) herrschte eine Strömungsumkehr. Das Fluid stieg als „Kriechströmung“ entlang der Gefäßwand aufwärts. Dies galt für die Paddle- und die Basket-Apparatur gleichermaßen. Bei letzterer strömte das Fluid jedoch auch in

Position O2 in Richtung des Wandlers (Aufwärtsstrom) und dies besonders ausgeprägt unter 100 rpm.

10. Die Strömungsrichtung an der basalen Meßposition U weist nach oben, zum Rührwerk hin. Die Strömungsgeschwindigkeiten sind gering und in der Paddle-Apparatur erst oberhalb von 125 rpm größer als in der Basket-Apparatur. Hierin mag einer der Gründe liegen für den unter niedrigen Rotationsraten auftretenden „Coning-Effekt“ in der Paddle-Apparatur.
11. Weder für die Paddle- noch für die Basket-Apparatur korrelierten die Strömungsgeschwindigkeiten an der basalen Meßposition U linear mit der Rotationsrate.
12. Die Werte der maximalen Fluidgeschwindigkeiten (U_A) bewegten sich an allen lateralen Meßposition unter verschiedenen Rotationsraten (50 bis 150 rpm) in der Paddle-Apparatur auf etwa demselben Niveau. Dies spricht für eine vergleichsweise homogene Geschwindigkeitsverteilung im Auflösungs-Gefäß bei gleichmäßiger Rotation des Fluides.

12 Korngrößenabhängige Lösungsgeschwindigkeit von Felodipin

12.1 Einleitung und Problemstellung

Felodipin als Modellarzneistoff

Um zu untersuchen, welchen Einfluß die Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) ausübt, darf letztere im gewählten Auflösungssystem nicht zu groß sein, da dieses andernfalls nicht mehr zu diskriminieren in der Lage ist. Es war daher ratsam, LSG-Tests mit schwer wasserlöslichen Substanzen zu unternehmen. Die Wahl fiel auf den Arzneistoff Felodipin. Dieser weist für unsere Untersuchung relevante Vorteile auf. Er ist sehr schwer in Wasser löslich, seine Löslichkeit ist jedoch weitgehend vom pH-Wert des Solvens unabhängig. Diese Eigenschaft verbessert die Vergleichbarkeit der in-vitro LSG-Studie mit der in dieser Arbeit später beschriebenen in-vivo LSG-Studie, denn in der Untersuchung über den Einfluß der Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit in-vivo war der oral verabreichte Arzneistoff naturgemäß Kompartimenten mit stark unterschiedlichen pH-Werten ausgesetzt. Da zwei unterschiedliche Partikelkollektive des Felodipins zur Verfügung standen war es außerdem möglich, den korngrößenabhängigen Einfluß der Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit zu studieren.

12.2 Material und Methodik

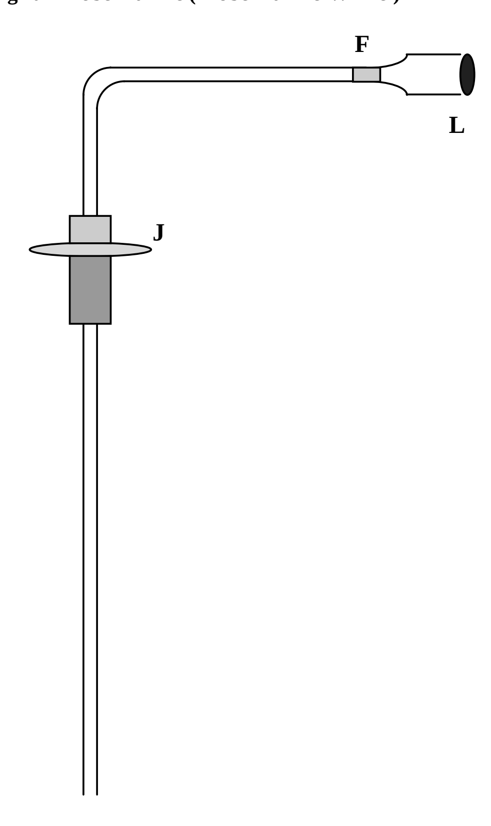
Zur Durchführung der Lösungsgeschwindigkeits-Tests (LSG-Tests) mit Felodipin wurde ausschließlich die offizinelle Paddle-Apparatur („apparatus 2“, USP 23, 1994) verwendet. Die Dissolution-Vessel wurden mit 900 ml Solvens beschickt und auf 37°C (±0.3°C) erwärmt. Als LSG-Medium diente ein 24.32 %-iges (v/v) Ethanol-Wasser-Gemisch (20.26 % w/w). Vor Beginn der Tests wurde das Medium durch Einsatz der Ultraschall-Vakuum-Methode entgast (Diebold et al. 1998). 10.00 mg an mikronisiertem oder grob-kristallinem Felodipin wurden in Alu-boats eingewogen, vorrätig gehalten und zu Beginn des LSG-Tests zeitversetzt (1 min.) in das Solvens gegeben. 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90 und 120 min. nach Beginn der Experimente wurden je innerhalb von ca. 5 sec. Proben gezogen. Dies geschah mithilfe eines speziell

entwickelten „Probennahme-Winkels“ (Fig. 12.1). Diesem war eine Teflonkappe aufgepflanzt, um eine Aspiration von soliden Felodipin-Partikeln zu vermeiden. Um die Probe stets an derselben Stelle zu ziehen und dabei die Hydrodynamik des LSG-Systems möglichst wenig zu beeinträchtigen, wurde an einen handelsüblichen Probennehmer[152] ein Luer-Lock-Ansatz aus V2A-Stahl aufgeflanscht. Die höhenverstellbare Justierklemme erlaubte ein rasches Einführen des Probennehmers an den stets gleichen Raumpunkt im LSG-Medium (ca. 1.5 cm oberhalb des Paddles). Durch die beschriebenen Modifikationen war es möglich geworden, auch *manuell* eine reproduzierbare und die Hydrodynamik minimal beeinträchtigende Probennahme zu gewährleisten. Bei jeder Probennahme wurden 5 ml Medium mit inerten Glasspritzen extrahiert und gefiltert. Wo dies zur Vermeidung einer möglichen Repräzipitation von Felodipin notwendig war, wurde das Filtrat in definierte Mengen an vorgelegtem Fließmittel gegeben und so 1:1 verdünnt. Das entnommene LSG-Medium wurde nicht ersetzt[153]. Die Konzentration der Proben an gelöstem Felodipin wurde, wo dies möglich war, mittels UV-Spektrophotometrie, meist aber durch HPLC-Analytik quantifiziert. Sämtliche Experimente wurden als Dreifachbestimmung ausgeführt (n=3).

[152] Der Firma Erweka GmBH und Herrn Werner Müller, Heusenstamm, seien für die zur Verfügung gestellten Winkel gedankt.

[153] Durch die Entnahme von 8 Proben zu je 5 ml reduziert sich das Volumen des LSG-Mediums. Der damit entstehende Volumenfehler beträgt vor der letzten Probe maximal 4 % und kann mathematisch kompensiert werden. Würde hingegen das entnommene Volumen durch reines Lösungsmittel ersetzt werden, so würde permanent in den physikalischen Ablauf des Experiments eingegriffen. Der Lösungsdruck würde jeweils unmittelbar nach Zugabe „frischen“ Lösungsmittels artifiziell erhöht werden. Ein solcher Eingriff in die Kinetik, also die *physikalische Natur* der Lösungsgeschwindigkeit, kann nicht kompensiert werden.

Fig. 12.1: Einrichtung zur Probennahme (Probennahme-Winkel)



Legende

J = Justierklemme; F = Flansch; L = Luer-Lock-Ansatz (V2A)

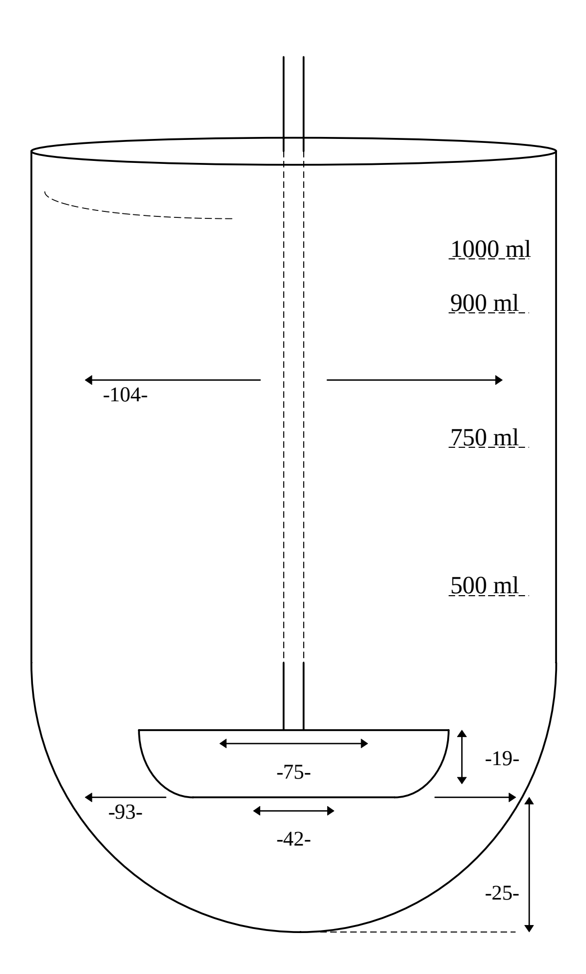
Die zur Ausführung der LSG-Tests (in vitro) eingesetzten Materialien und Geräte sind in der Tabelle aufgelistet.

Tab.12.1: Material zur Durchführung der LSG-Tests in vitro

Mikroanalysenwaage	Supermicro S 4	Sartorius, Göttingen
Analysenwaage	AB 204	Mettler Toledo, Gießen
Felodipin	Lot# coarseS 200-315	Siebfraktion
Felodipin	Lot# 41688-01 („micronised“)	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Alu-boats	0.12 ml	Fischer, Frankfurt
UV-Spektrophotometer	U-3000	Hitachi, Kyoto (Japan)
Dissolution-Tester	DT 6	Erweka, Heusenstamm
Ultraschallbad	Transsonic Digital T 790/H	Elma, Singen
Membranfilter	Rezist 30 / 0.45 µm	Schleicher&Schuell, Dassel
Ethanol	96 % (V/V) 410	Hedinger, Stuttgart
PTFE-Filter	Minisart SRP 25	Sartorius, Göttingen
V2A-Kanülen	2 mm x 100 mm	Fischer, Frankfurt
Stoppuhr	Hanhart Profil	Fischer, Frankfurt
Ansaugfilterkappen	Teflon	Fischer, Frankfurt
Glasspritzen	Fortuna Optima 5 ml	Fischer, Frankfurt
Quarzküvetten	1 cm	Hellma, Müllheim
Magnetrührer	RCT (IKA-Lab)	Fischer, Frankfurt
HPLC-Anlage	vgl. Tab.7.12-13	vgl. Tab.7.12-13

Die für die Strömungsmechanik wichtige Geometrie des Auflösungsgefäßes (Dissolution-Vessel) wird durch die nachfolgende Skizze wiedergegeben (Fig. 12.2). Die aus dieser Geometrie resultierenden hydrodynamischen Verhältnisse im Gefäß wurden an anderer Stelle bereits detailliert beschrieben (Kap.IV.11.3).

Fig. 12.2: Skizze des Auflösungs-Gefäßes mit dessen Abmessungen[154]



[154] Die Messungen erfolgten mithilfe einer üblichen Schieblehre. Die Maße sind in (mm) wiedergegeben.

12.3 Ergebnisse und Diskussion

Sowohl das mikronisierte als auch das grob-kristalline Felodipin-Partikelkollektiv wurden unter 50, 100 und 150 rpm je drei Lösungsgeschwindigkeits-Tests unterzogen.

12.3.1 Diskrete Lösungsgeschwindigkeit

Die Sättigungslöslichkeit (C_s) des Felodipins im hydroalkoholischen LSG-Medium betrug 17.65 mg/l. Die mit einer Einwaage von 10 mg Felodipin in 900 ml LSG-Medium maximal erreichbare Konzentration beträgt 11.1 mg/l, also 62.9 % der Sättigungslöslichkeit.

Tab.12.2: 15, 30 und 120 min. nach Beginn der Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit mikronisiertem (m) und grob-kristallinem (c) Felodipin kumulativ gelöste Fraktion F_{CD} (MW±RSD, n=3) einer Testdosis von 10 mg in der Paddle-Apparatur unter Rotationsraten (ω) von 50, 100 und 150 rpm.

ω (rpm)	**F_{CD}** (%)		
	15 min.	**30 min.**	**120 min.**
(m)			
50	9.9 ± 1.8	15.9 ± 4.1	41.7 ± 5.1
100	12.1 ± 0.6	22.1 ± 0.6	58.7 ± 3.1
150	13.4 ± 1.9	25.8 ± 2.4	65.6 ± 2.2
(c)			
50	-	3.8 ± 0.8	8.1 ± 1.1
100	1.0 ± 0.0	2.7 ± 0.1	11.8 ± 0.4
150	2.2 ± 0.8	5.4 ± 1.3	21.0 ± 2.7

Die Daten in Tab.12.2 offenbaren, daß bei Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit unter allen experimentellen Zuständen und zu allen Zeitpunkten „sink conditions“ ($C_t<0.25*C_s$) vorlagen. Dies galt mit Ausnahme der Experimente mit mikronisiertem Felodipin nach 120 min. bei 100 rpm (C_t~$0.35*C_s$) und 150 rpm (C_t~$0.4*C_s$). Unter 50 rpm ist beim grob-kristallinen Pulver die im Vergleich zu 100 rpm mit 3.8 % überproportional gelöste Fraktion auffällig.

12.3.2 Lösungsgeschwindigkeits-Profile

Der prozentual zur Auflösung gelangte Anteil der Einwaage an Felodipin wurde gegen die Zeit aufgetragen. Dabei wurden folgende Lösungsgeschwindigkeits-Profile ermittelt.

Fig. 12.3: Lösungsgeschwindigkeits-Profile (MW±RSD, n=3) des mikronisierten (m) Felodipin-Partikelkollektives in der Paddle-Apparatur bei drei unterschiedlichen Rotationsraten. F_{CD} ist die auf die Einwaage bezogene Menge an kumulativ gelöstem Felodipin in (%).

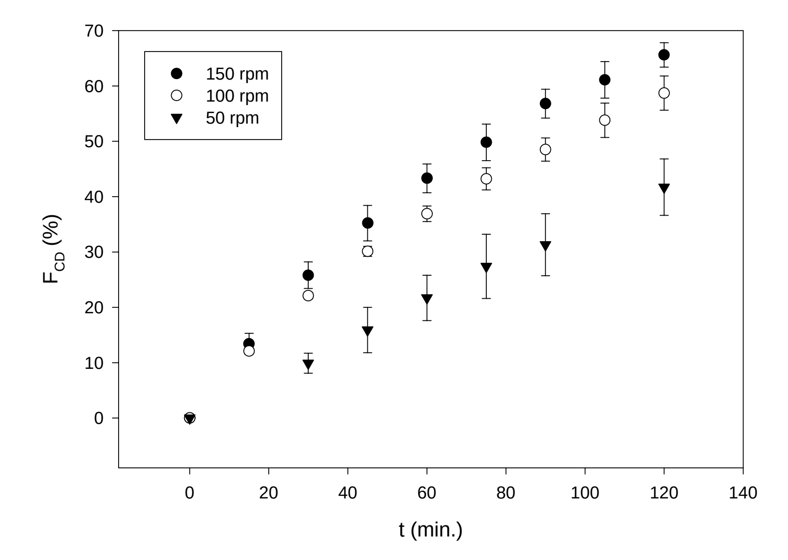
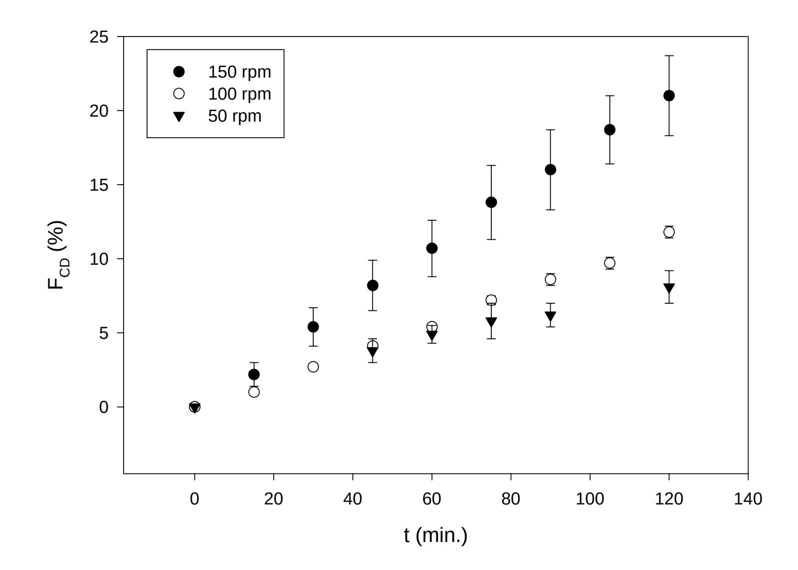


Fig. 12.4: Lösungsgeschwindigkeits-Profile (MW±RSD, n=3) des grob-kristallinen (c) Felodipin-Partikelkollektives in der Paddle-Apparatur bei drei unterschiedlichen Rotationsraten. F_{CD} ist die auf die Einwaage bezogene Menge an kumulativ gelöstem Felodipin in (%).



Zur Berechnung der apparenten Lösungsgeschwindigkeits-Konstante (LSG-Konstante) k wurden die Daten nach folgender Gleichung logarithmisch transformiert:

$$\ln(Cs - C_0) - \ln(Cs - Ct) = k \cdot t$$

Dabei wurde für die Startkonzentration C_0=0 gesetzt. C_s ist die Sättigungskonzentration im Medium, Ct die zum Zeitpunkt t im „bulk“ vorliegende Konzentration an Gelöstem. Für die hieraus resultierenden Geradengleichungen

wurden individuelle Parameterschätzungen für k nach folgendem Modell durchgeführt[155]:

$$y = k \cdot t + Q$$

Mithilfe einer t-Test-Statistik wurde auf dem 95%-Signifikanzniveau geprüft, ob sich die Schätzwerte für k und Q von 0 unterscheiden. Die Nullhypothese konnte für alle Werte von k abgelehnt werden ($P<0.001$). Für Q konnte die Nullhypothese dagegen in keiner der Parameterschätzungen abgelehnt werden ($P>0.05$). Der Variationskoeffizient der linearen Regression war typischerweise >0.995. Die Anzahl der in die Regressionen einfließenden Datenpunkte war n=9. Die so gewonnenen Werte wurden arithmetisch gemittelt, um eine repräsentative Lösungsgeschwindigkeits-Konstante k zu erhalten.

12.3.3 Apparente Lösungsgeschwindigkeits-Konstante

Zur Bestimmung der apparenten LSG-Konstante (k) wurden die experimentell ermittelten und logarithmisch transformierten Felodipinkonzentrationen von jeweils drei unabhängigen LSG-Tests gegen die Zeit abgetragen. Die Steigungen der so erhaltenen Geraden repräsentieren die apparente LSG-Konstante k in (min^{-1}). Exemplarisch werden die sich ergebenden Zusammenhänge unter 100 rpm für das mikronisierte Pulver (m) und das grob-kristalline Pulver (c) abgebildet (Fig. 12.5-6).

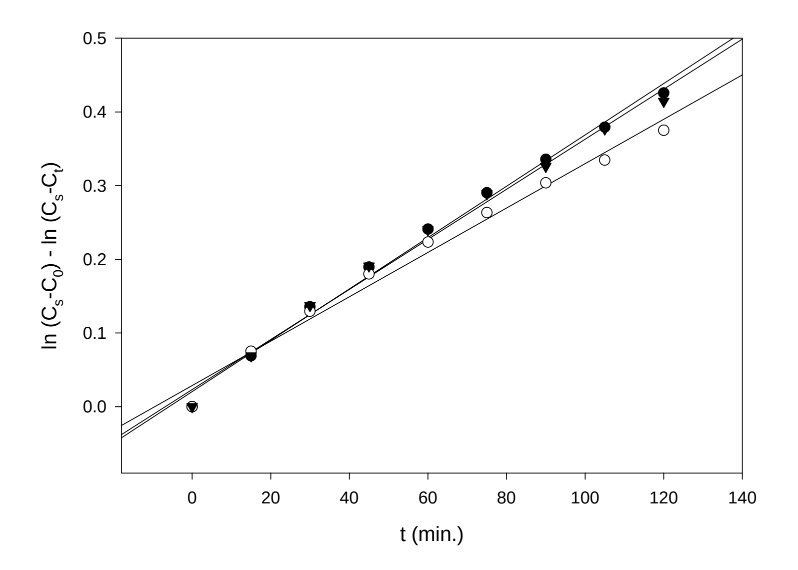
Beurteilung und Diskussion der Regressionen

Für das mikronisierte Felodipin kann auch nach logarithmischer „Linearisierung“ der Daten ein leicht gekrümmter Verlauf beobachtet werden (Fig. 12.5). Dieses Phänomen kann möglicherweise auf eine gesteigerte *initiale* Lösungsgeschwindigkeit reduziert werden. Als Ergebnis beschleunigter initialer Auflösung nennenswerter Anteile feinster Partikel des mikronisierten Kollektives könnte sich auf diese Weise eine

[155] Die Parameterschätzungen wurden mit den Programmen SigmaPlot (Version 3.0, Jandel Scientific, Erkrath) und SigmaStat (Version 2.0, Jandel Scientific, Erkrath) ausgeführt.

Kombination mehrerer Geraden unterschiedlicher Fraktionen des Partikelkollektives darstellen.

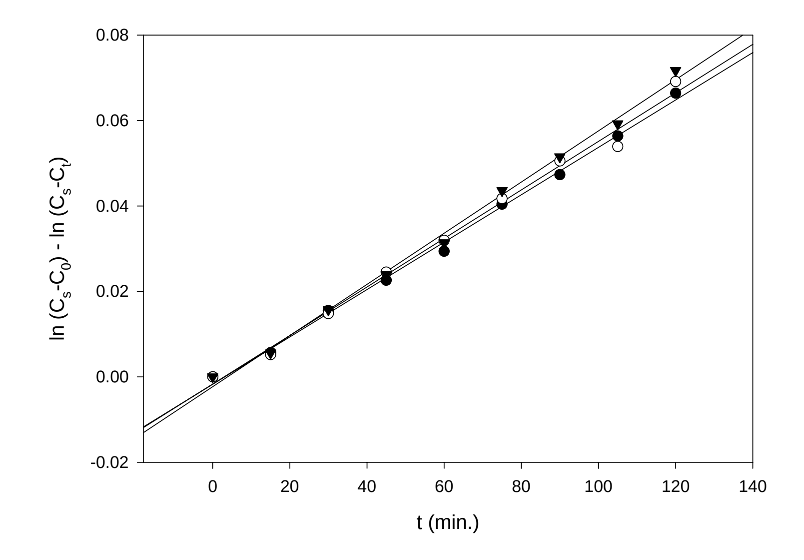
Fig. 12.5: Auftragung der logarithmisch transformierten Felodipinkonzentrationen gegen die Zeit (Paddle-Apparatur) für das mikronisierte Pulver (m) bei 100 rpm.



Bei 50 rpm „streuten“ die Daten der drei Experimente erwartungsgemäß am stärksten[156]. Die einzelnen Geraden wichen am deutlichsten voneinander ab. Zudem konnte im Falle des grob-kristallinen Felodipins mit den gegebenen apparativen Möglichkeiten unter dem agitativen Einfluß von 50 rpm in den ersten 15 min. keine Auflösung registriert werden (Tab.12.2).

[156] nicht abgebildet

Fig. 12.6: Auftragung der logarithmisch transformierten Felodipinkonzentrationen gegen die Zeit (Paddle-Apparatur) für das grob-kristalline Pulver (c) bei 100 rpm.



Berechnung der hydrodynamischen Grenzschichtdicke δ_{HL}

Aus k kann nach der folgenden Beziehung

$$k = \frac{A \cdot D}{\delta_{HL} \cdot V}$$

die hydrodynamische Grenzschichtdicke δ_{HL} erhalten werden. Letztere hängt mit der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten k_i zusammen:

$$k_i = \frac{D}{\delta_{HL}}$$

oder

$$k_i = \frac{k \cdot V}{A}$$

12.3.4 Charakteristische Kenngrößen der LSG-Tests mit Felodipin

Durch die geschilderten Berechnungen gewinnt man aus den Meßdaten der Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit mikronisiertem (m) und grob-kristallinem (c) Felodipin die nachfolgend tabellierten, charakteristischen Kenngößen (Tab.12.3-4).

Tab.12.3: Charakteristische Kenngrößen (MW±SD, n=3) der Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit mikronisiertem (m) und grob-kristallinem (c) Felodipin einer Testdosis von 10.00 mg in der Paddle-Apparatur.

ω	**A**	**V**	**D**	**k**		**k_i**		**δ_{HL}**
(rpm)	(cm^2)	(cm^3)	(cm^2/s)	(1/min.)		(cm/s)		(μm)
				MW	SD	MW	SD	
(m)								
50	241.8	900	7.15E-06	2.23E-03	3.93E-04	1.39E-04	2.44E-05	516
100	241.8	900	7.15E-06	3.30E-03	2.51E-04	2.05E-04	1.56E-05	350
150	241.8	900	7.15E-06	3.85E-03	1.56E-04	2.39E-04	9.66E-06	299
(c)								
50	4.9	900	7.15E-06	4.36E-04	6.25E-05	1.33E-03	1.91E-04	54
100	4.9	900	7.15E-06	5.74E-04	2.26E-05	1.76E-03	6.92E-05	41
150	4.9	900	7.15E-06	1.08E-03	1.36E-04	3.30E-03	4.16E-04	22

Legende

V ist das Volumen des LSG-Mediums, D der Diffusionskoeffizient von Felodipin in Wasser bei 37°C und ω die Rotationsgeschwindigkeit des Paddles in (rpm=1/min.). A repräsentiert die durch 10.00 mg Felodipin an das Medium theoretisch exponierte gesamte Feststoffoberfläche. k und k_i charakterisieren die reinstoffapparente und die intrinsische Lösungsgeschwindigkeits-Konstante des Felodipins. δ_{HL} beschreibt die resultierende hydrodynamische Grenzschicht.

Die Werte für k und k_i repräsentieren die arithmetischen Mittel aus jeweils drei unabhängigen Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit dem betreffenden Felodipin-Pulver.

12.3.5 Intrinsische Massentransferkonstante und Rotationsrate

Der Zusammenhang zwischen Rotationsgeschwindigkeit[157] (ω) und intrinsischer Lösungsgeschwindigkeits- oder Massentransferkonstante k_i in (cm/s) wurde für beide Partikelkollektive des Felodipins in der Paddle-Apparatur nach folgender Beziehung ermittelt (vgl. Abdou 1989):

$$k_i = a \cdot (\omega)^p$$

a und p sind modellabhängige Konstanten. Für sie wurden nach Regression[158] mit der angegebenen Gleichung folgende Werte gefunden:

Tab.12.4: Modellparameter der Regression für k_i des mikronisierten (m) und des grob-kristallinen (c) Partikelkollektives

Parameter	(c)	(m)
a	$2.34*10^{-5}$	$2.13*10^{-5}$
p	0.9783	0.4849
SD von a	$4.24*10^{-5}$	$5.54*10^{-6}$
SD von p	0.3807	0.0552
R^2	0.868	0.9916

Die relative Standardabweichung (RSD) der Regressionsparameter betrug beim mikronisierten Felodipin 26.0 % für a und 11.4 % für p. Im Falle des grob-kristallinen Felodipins ergab sich für a eine RSD von 181.5 % und für p von 38.9 %. Die zugehörigen Residuenplots ließen kein regelmäßiges Muster erkennen. Allerdings wurden nur je 3 Wertepaare für die Parameterschätzungen herangezogen. Dies mag die teilweise hohen Standardfehler der Regression erklären. Die Resultate sind daher mit Bedacht zu interpretieren.

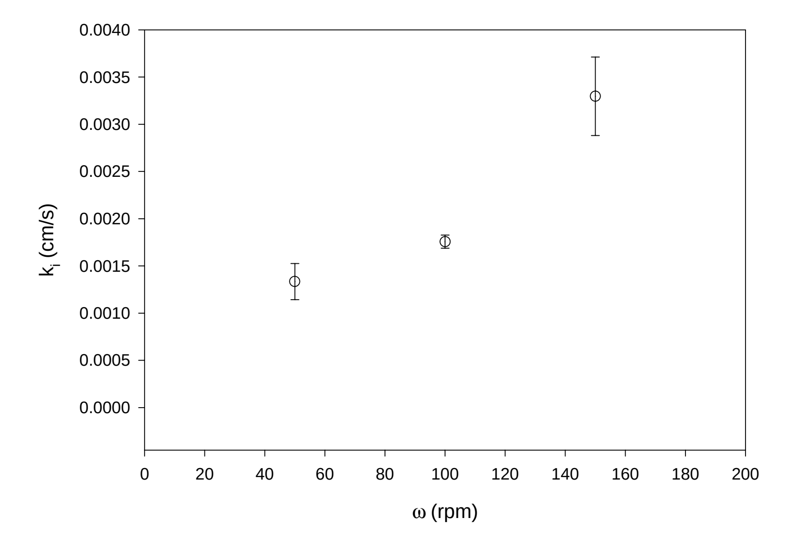
[157] ω in rpm = revolutions per minute (1/min.)

[158] Die Parameterschätzungen wurden mit den Programmen SigmaPlot (Version 3.0, Jandel Scientific, Erkrath) und SigmaStat (Version 2.0, Jandel Scientific, Erkrath) ausgeführt.

Mechanismus des Massentransfers

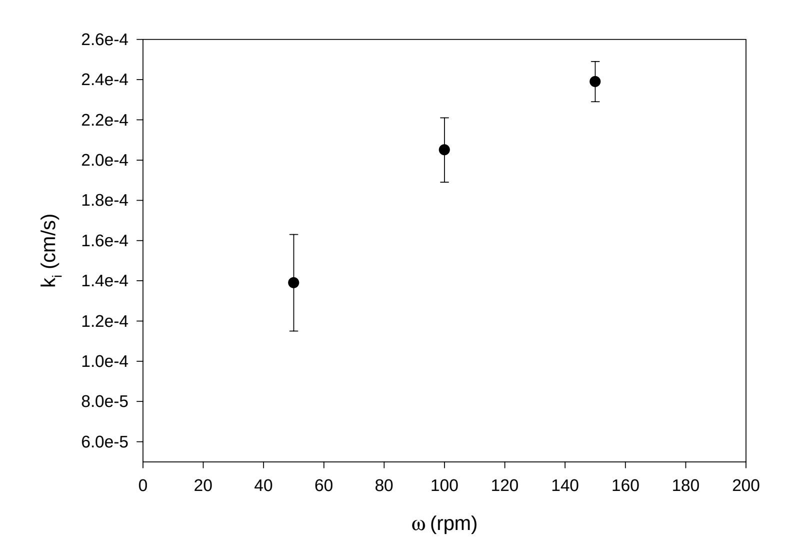
Unterliegt die LSG eines Auflösungsprozesses vorwiegend der Reaktionskontrolle, strebt p gegen den Wert 0. Ist der Massentransfer transportkontrolliert, nimmt p einen Wert zwischen 0.5 und 1.0 an. In laminaren Strömungsverhältnissen ist p=0.5. Nähert sich der Wert von p hingegen 1, so wird dies als Anzeichen für das Vorherrschen turbulenter Strömungsverhältnisse gewertet (Ramtoola et al. 1988; Bircumshaw et al. 1952; Plummer et al. 1976; Herman et al. 1985, Levich 1962, § 25).

Fig. 12.7: Abhängigkeit der intrinsischen Massentransferkonstanten (k_i) von der Rotationsrate (ω) des Paddles für das grob-kristalline Felodipin-Partikelkollektiv (MW±SD, n=3).



Die experimentell gefundenen Werte der Exponenten für p mit ca. 0.98 für das grob-kristalline Felodipin und 0.5 für das mikronisierte Material lassen darauf schließen, daß die Aufösung des schwer wasserlöslichen Felodipins unter den gegebenen Bedingungen bei beiden Partikelkollektiven *überwiegend* transportkontrolliert verlief.

Fig. 12.8: Abhängigkeit der intrinsischen Massentransferkonstanten (k_i) von der Rotationsrate (ω) des Paddles für das mikronisierte Felodipin-Partikelkollektiv (MW±SD, n=3).



Die Exponenten für (ω) sind, obgleich sämtliche apparativ-experimentellen Bedingungen, so auch die angelegten Rotationsraten, identisch waren, dennoch verschieden für die beiden untersuchten Partikelkollektive des Felodipins. Für das mikronisierte Felodipin (m) wurde ein Exponent für p von ca. 0.5 gemessen, für das grob-kristalline Felodipin (c) dagegen wurde ein Exponent für p eruiert, der mit ca. 0.98 deutlich näher an 1 lag. Obwohl diese Parameterschätzung aufgrund der Datenlage mit einer großen Unsicherheit behaftet ist kann dennoch davon ausgegangen werden, daß p zwar auch etwas größer als 1 sein könnte, jedoch keinesfalls gegen den Wert 0.5 tendiert. Die unterschiedliche Abhängigkeit der Konstanten k_i von der Rotationsrate und damit von der Hydrodynamik ist damit ein Indiz für unterschiedliche Mechanismen des Massentransfers und der Lösungsgeschwindigkeit (Fig. 12.7-8). Die hydrodynamische Gesamtsituation scheint unter sonst identischen hydromechanischen Rahmenbedingungen auch abhängig von

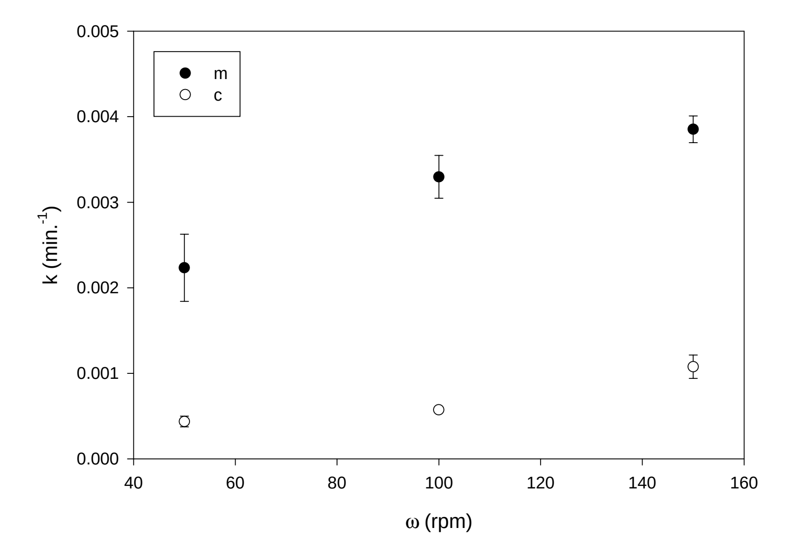
der Korngröße der verwendeten Felodipinpulver. Der Massentransfer war in beiden Fällen vorwiegend transportkontrolliert. Die „Außenströmungen“ waren für beide Felodipin-Partikelkollektive dieselben. Dennoch scheint der Mechanismus des Massentransfers von der Oberfläche der grob-kristallinen Partikel turbulenter Art zu sein, wohingegen der Mechanismus des Massentransfers des mikronisierten Felodipins laminaren Gesetzmäßigkeiten zu unterliegen scheint[159]. Die intrinsische Massentransferkonstante k_i ist im Falle des grob-kristallinen Felodipinpulvers (c) in stärkerem Maße von der Rotationsrate (ω) abhängig (Fig. 12.7). Die intrinsische LSG-Konstante des grob-kristallinen Pulvers reagierte empfindlicher auf eine Steigerung der Rotationsrate und einen Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit als die entsprechende Konstante des mikronisierten Felodipins. Da lediglich drei Wertepaare für die Parameterschätzungen zur Verfügung standen, kann dem *numerischen* Unterschied im Massentransfer von mikronisiertem und grob-kristallinem Felodipin nur bedingte Geltungskraft beigemessen werden. Dennoch kann davon ausgegangen werden, daß der Massentransfer und die LSG von Felodipin unter den gegebenen Bedingungen bei unterschiedlichen Korngrößen *qualitativ* verschiedenen Mechanismen folgte.

[159] Auch für ω=0 wäre selbstverständlich k_i nicht Null, da Auflösung auch ohne Agitation zustande kommt.

Apparente Massentransferkonstante

Die (reinstoff-)apparente Massentransferkonstante (k) ist nicht um die, bei den beiden Felodipin-Pulvern differierenden und an das Lösungsmittel exponierten Oberflächen A korrigiert. Ihre Darstellung ergibt folgendes Bild:

Fig. 12.9: Abhängigkeit der apparenten Massentransferkonstanten (k) des mikronisierten (m) und grob-kristallinen (c) Felodipins von der Rotationsrate (ω) in der Paddle-Apparatur (MW±SD, n=3).



Entwicklung der hydrodynamischen Grenzschicht

Die Entwicklung der hydrodynamischen Grenzschichten δ_{HL} zeitigt ein unerwartetes Ergebnis. Zunächst soll das mikronisierte Felodipin diskutiert werden.

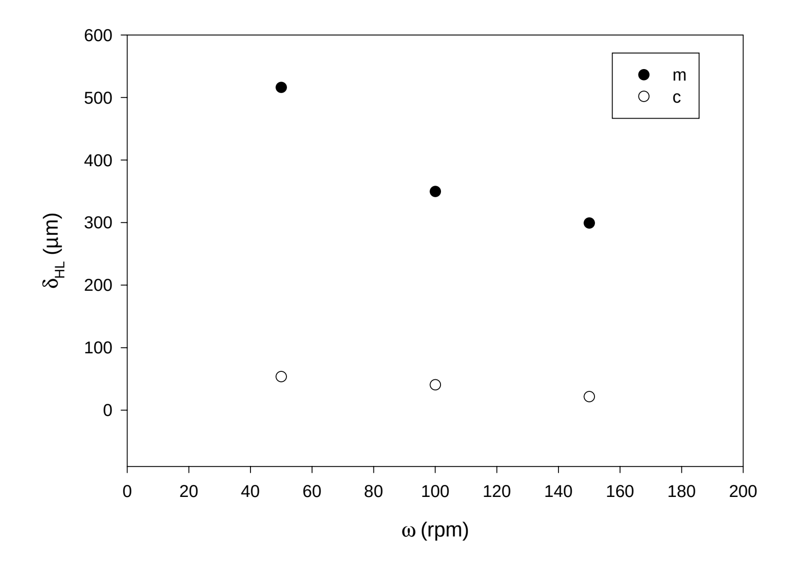
Mikronisiertes Felodipin (Lot# 41688-01 („micronised"))

Für die hydrodynamischen Grenzschichten des mikronisierten Felodipins (m) wurde folgender Zusammenhang gefunden:

$\delta_{HL} \sim (\omega)^{-0.48}$

Diese Abhängigkeit der hydrodynamischen Grenzschicht δ_{HL} von der Rotationsgeschwindigkeit des Paddles und damit auch von der Strömungsgeschwindigkeit[160] ist dergestalt wie sie vom Kombinations-Modell und auch von Levich (1962) für laminare hydrodynamische Grenzschichten prognostiziert wird (Fig. 12.10).

Fig. 12.10: Abhängigkeit der hydrodynamischen Grenzschicht δ_{HL} von der Rotationsrate (ω) des Paddles für das mikronisierte (m) und das grob-kristalline (c) Felodipin-Partikelkollektiv



[160] sofern diese linear-proportional der Rotationsgeschwindigkeit des Paddles ist (vgl. Kap.IV.11).

Die berechneten hydrodynamischen Grenzschichten für das mikronisierte Felodipin sind erstaunlicherweise größer als die für das grob-kristalline Felodipin bestimmten. Dies könnte indizieren, daß sich infolge der ausgeprägten interpartikulären Attraktion der mikronisierten Felodipin-Teilchen während der LSG-Tests Agglomerate gebildet haben. Diese Partikelassoziate schaffen ein „Mikroklima“ in ihrer Umgebung und verhalten sich infolgedessen wie größere Partikel. An diesen Einheiten bilden sich relativ große mittlere „Gesamt-Grenzschichten“ aus. Diese „meßbaren“ Gesamt-Grenzschichten repräsentieren jedoch sicher nicht die tatsächlichen Grenzschichten an individuellen Mikropartikeln. Die apparente Lösungsgeschwindigkeit ist daher trotz der dickeren Grenzschichten δ_{HL} aufgrund der höheren exponierten Oberfläche A für 10 mg des mikronisierten Felodipins größer als für 10 mg des grob-kristallinen. Dies findet seinen Ausdruck in der (reinstoff-)apparenten LSG-Konstante k.

Grob-kristallines Felodipin (Lot# coarseS 200-315)

Für die hydrodynamischen Grenzschichten des grob-kristallinen Felodipins (c) besteht folgende Korrelation:

$\delta_{HL} \sim (\omega)^{-0.98}$

Die intensive Abhängigkeit der hydrodynamischen Grenzschicht von der Rotationsrate und damit der Strömungsgeschwindigkeit des LSG-Mediums bei den grob-kristallinen Felodipinpartikeln deutet darauf hin, daß an deren Oberfläche starke Turbulenzen in Erscheinung getreten sind. Man kann deshalb davon ausgehen, daß eine (mittlere) *turbulente* Grenzschicht „gemessen“ wurde. Solche turbulenten Grenzschichten können sich selbst bei laminarer Außenströmung an „rauhen“ Partikeloberflächen ausbilden. Die SEM-Untersuchungen haben für grob-kristalline Felodipinpartikel zahlreiche Oberflächenirregularitäten nachgewiesen (Kap.III.7.3.4). Dies würde für eine Interpretation der Fakten im Sinne eines turbulenten Massentransfer-Mechanismus‘ sprechen. Um einen turbulenten Massentransfer bei Partikeln der vorliegenden Art zu untermauern, müßten jedoch weitere Experimente mit schwerlöslichen kristallinen Arzneistoffen ähnlicher Beschaffenheit unter verschiedenen Rotationsraten ausgeführt werden.

12.3.6 Relative Anströmgeschwindigkeit („slip velocity“)

Voraussetzung für die Ausbildung einer annähernd der Außenströmung gleichenden relativen Anströmgeschwindigkeit an Solvendum-Partikel ist nach Levins et al. (1972) eine Dichtedifferenz von Medium und Partikel von mindestens 0.3 g/cm^3. Dies aber nur dann, wenn von Beginn bis Ende eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests alle Partikel vollständig und agglomeratlos suspendiert sind. Da sich die wahre Dichte der Partikel nicht dadurch ändert, daß diese im Fortgang des Lösungsgeschwindigkeits-Tests kleiner werden, bliebe mithin auch die Dichtedifferenz und damit die relative Anströmgeschwindigkeit von Partikel und Fluid bis zu einer bestimmten kritischen Partikelgröße annähernd konstant[161]. Die relative Anströmgeschwindigkeit U_{Arel} („slip velocity“) an eine Partikeloberfläche korrelierte dann mit der Strömungsgeschwindigkeit U_A des bewegten Fluids. Levins et al. (1972) zeigten in einer Modellrechnung, daß z.B. bei identischer Außenströmung („bulk flow“) einer relativen Anströmgeschwindigkeit U_{Arel} von 13.4 mm/s auf einer ebenen Platte der Distanz von 50 µm eine relative Anströmgeschwindigkeit U_{Arel} von 19.2 mm/s an ein (sphärisch gekrümmtes) Partikel von 50 µm Durchmesser entspräche. Da die Partikel jedoch gewöhnlich im strömenden Fluid suspendiert und damit frei beweglich sind, ändern sich die Anström*richtungen* des Mediums permanent.

Anströmgeschwindigkeit an Felodipin-Partikel

Die bei einem LSG-Test tatsächlich an den Solvendum-Oberflächen herrschenden Anströmgeschwindigkeiten U_A können durch die Strömungsgeschwindigkeit des Dissolution-Mediums approximiert werden. Letztere ist durch die UPE-Methode einer Messung zugänglich geworden (Kap.IV.11). Die Dichte von Felodipin bei 20 °C beträgt 1.4003 (g/cm^3), die des 20%-igen (w/w) ethanolischen[162] Mediums 0.9687 (g/cm^3). Aufgrund des Dichteunterschieds von 1:1.45 kann davon ausgegangen werden, daß die mithilfe der UPE-Methode bestimmte Fluidgeschwindigkeit in etwa

---

[161] Es dürfen keine sedimentierenden Partikelagglomerate auftreten.

[162] (Weast 1978)

auch die relative Anströmgeschwindigkeit (U_A) an die Oberflächen der Partikel repräsentiert (vgl. Levich 1962 § 33; Harriott 1962).

Relative Anströmgeschwindigkeit und Lösungsgeschwindigkeit

Unter dem Einfluß niedriger Rotationsraten (50 rpm) konnte es nicht unterbleiben, daß größere Partikel des grob-kristallinen Materials sedimentierten. Der rotierende Fluidstrom reichte bei 50 rpm nicht aus, um alle Partikel sämtlicher Größen in der Schwebe zu halten und permanent im Medium mitzuführen. Einzelne Kristalle setzten sich am hemisphärischen Boden ab. Sie waren dort einer *relativ* stärkeren Anströmung des Fluids ausgesetzt, da sie selbst nun vollkommen statisch waren. Dies bedeutete, daß bei 50 rpm die *relative Anströmgeschwindigkeit* des strömenden Fluids an den exponierten Partikeloberflächen überproportional hoch gewesen wäre. Mit anderen Worten: Unter jeder der Rotationsraten unterliegen die im Medium dispergierten Partikel einer *relativen* Anströmgeschwindigkeit. Es besteht eine unter anderem vom Dichteunterschied abhängige Geschwindigkeitsdifferenz zwischen Medium und dispergierten Partikeln. Wenn sich nun unter der Wirkung einer niedrigen Rotationsrate (50 rpm) die Partikel relativ zum Strom am Gefäßboden liegend statisch verhalten, so ist diese Geschwindigkeitsdifferenz relativ gesehen größer als sie wäre, wenn die Partikel bei derselben Rührgeschwindigkeit vom Fluid mitgerissen würden. Dies würde erklären, warum im Experiment mit grob-kristallinem Felodipin nach 30 min. bei 50 rpm mit 3.8 % mehr gelöst war als unter 100 rpm mit 2.7 % (Tab.12.2).

12.3.7 Lösungsgeschwindigkeit und spezifische Oberfläche

Die gemessenen spezifischen Partikeloberflächen von mikronisiertem und kristallinem Felodipin[163] stehen im Verhältnis 49:1. Die reinstoffapparenten Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten k der beiden Felodipin-Pulverkollektive, also km und kc, stehen dagegen in folgender Relation (Tab.12.5):

[163] Die durch Partikelverteilungsmessung ermittelten Durchmesser (Mediane) verhalten sich dabei wie 1:77.

Tab.12.5: Verhältnis der reinstoffapparenten Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten von mikronisiertem (m) und kristallinem (c) Felodipin

ω (rpm)	**km** (1/min.)	**kc** (1/min.)	**km / kc**
50	2.23E-03	4.36E-04	5.1
100	3.30E-03	5.74E-04	5.7
150	3.85E-03	1.08E-03	3.6

Die Lösungsgeschwindigkeiten stehen somit nicht im gleichen Größenverhältnis wie die spezifischen Oberflächen. Es ist demnach davon auszugehen, daß die BET-Oberfläche nicht die in situ tatsächlich dem Solvens zur Auflösung zugängliche Oberfläche ist (vgl. Bisrat et al. 1992). Die zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche verwendete BET-Methode erfaßt auch „innere“ Oberflächen (Sackporen etc.). Diese aber sind bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests oft nicht für das Solvens zugänglich. Das gilt umso mehr bei schwer benetzbaren Substanzen, zu denen auch der Arzneistoff Felodipin zu zählen ist. Gravierender jedoch dürfte sich die extreme Agglomerationsneigung der mikronisierten Felodipin-Partikel ausgewirkt haben. Offenbar war deshalb die reinstoffapparente LSG des mikronisierten Felodipins nicht in einem zu erwartenden Ausmaße größer als die reinstoffapparente LSG des grob-kristallinen Felodipins. Bei 150 rpm schließlich verringert sich der Quotient km/kc auf 3.6. In diesem Befund spiegelt sich die größere Sensitivität des grob-kristallinen Felodipin-Pulvers gegen eine Erhöhung der Rotationsrate und damit der Strömungsgeschwindigkeit des Fluids wieder. Besonders deutlich wird dieses Resultat am Vergleich der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten k_i der beiden Felodipin-Partikelkollektive.

Relation der intrinsischen LSG-Konstanten

Die intrinsischen Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten k_i sind per definitionem um die zur Auflösung zur Verfügung stehende Oberfläche korrigiert. Dennoch sind die intrinsischen Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten des grob-kristallinen Felodipins auf jedem Rotationsraten-Niveau größer als die für das mikronisierte.

Tab.12.6: Verhältnis der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten von mikronisiertem (m) und kristallinem (c) Felodipin

ω (rpm)	**k_im** (cm/s)	**k_ic** (cm/s)	**k_ic / k_im**
50	1.39E-04	1.33E-03	9.6
100	2.05E-04	1.76E-03	8.6
150	2.39E-04	3.30E-03	13.8

Der Quotient k_ic/k_im ist ein Maß für die von der Korngröße (direkt) unabhängige, jedoch von der hydrodynamischen Grenzschichtdicke abhängige, Geschwindigkeit des Massentransfers und der Lösungsgeschwindigkeit unter gegebenen hydrodynamischen Bedingungen. Da die Diffusionskoeffizienten beider Arzneistoff-Pulver identisch sind, bildet der Quotient k_ic/k_im auch direkt das reziproke Verhältnis der Grenzschichtdicken von mikronisiertem und grob-kristallinem Felodipin ab. Auch sie verhalten sich wie 9.6:1, 8.6:1 bzw. 13.8:1.

Maximale oberflächenspezifische Lösungsgeschwindigkeit

Nicklasson et al. (1984) haben für Ethanol-Wasser-Gemische eine empirische Relation von Sättigungslöslichkeit C_s (mg/ml) und oberflächenspezifischer Lösungsgeschwindigkeit (G) in (mg/s*cm^2) abgeleitet. Die Beziehung gilt, wenn ein nennenswerter Anteil am Massentransfer transportkontrolliert vonstatten geht und keine Benetzungsprobleme zu erwarten sind[164].

$$\lg (C_s) = \lg (G) + 1.94$$

Die von Nicklasson et al. (1984) für Ethanol-Wasser-Gemische empirisch gefundene *maximale* oberflächenspezifische Lösungsgeschwindigkeit (G) des fraglichen Arzneistoffes in binären wäßrig-ethanolischen Lösungen kann mithin nach der vorstehenden Beziehung kalkuliert werden. Für Felodipin errechnet sich G mit einer C_s von 17.65 µg/ml nach dieser Relation theoretisch zu $2.02 \cdot 10^{-4}$ (mg*cm^{-2}*s^{-1}).

[164] G ist mit einem Fehler von ±0.3 behaftet, der numerische Term mit ±0.33.

Tabelle (12.7) informiert über die unter den gewählten experimentellen Bedingungen und Rotationsraten tatsächlich erhaltenen Werte der oberflächenspezifischen Lösungsgeschwindigkeit. Diese ergeben sich, wenn man den Wert der intrinsischen LSG-Konstante k_i mit der Sättigungslöslichkeit des Felodipins C_s multipliziert.

Tab.12.7: Oberflächenspezifische Lösungsgeschwindigkeiten des mikronisierten (m) und des grob-kristallinen (c) Felodipin-Pulvers unter verschiedenen Rotationsraten (ω).

ω (rpm)	**k_i*C_s** ($mg*cm^{-2}*s^{-1}$)	**k_i*C_s / G**
(m)		
50	2.45E-06	1.21E-02
100	3.61E-06	1.78E-02
150	4.22E-06	2.08E-02
(c)		
50	2.35E-05	1.16E-01
100	3.10E-05	1.53E-01
150	5.82E-05	2.87E-01

Die oberflächenspezifischen Lösungsgeschwindigkeiten des mikronisierten (m) und des grob-kristallinen (c) Felodipin-Pulvers unter verschiedenen Rotationsraten (ω) unterscheiden sich etwa um den Faktor 10. Auch sie stehen selbstverständlich im gleichen Verhältnis zueinander wie die intrinsischen LSG-Konstanten. Im Vergleich zur theoretisch errechneten maximalen oberflächenspezifischen Lösungsgeschwindigkeit (G) wurden etwa zwischen 1 % (mit dem mikronisierten Material bei 50 rpm) und 30 % (mit dem grob-kristallinen Felodipin-Pulver bei 150 rpm) des Wertes für G erreicht.

Normierte Lösungsgeschwindigkeit und Sättigungslöslichkeit

Um einen Vergleich der Auflösungsprozesse des Felodipins unter anderen Löslichkeitsbedingungen zu ermöglichen, wurden die Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten um die tatsächliche Sättigungslöslichkeit (C_s=17.65 µg/ml) im Medium korrigiert. Absicht war, die Löslichkeitsbedingungen in der Paddle-Apparatur unter Verwendung von Luftsauerstoff als Solvendum (Kap.IV.13) mit den hier gewonnenen

Resultaten zu vergleichen. Da Sauerstoff eine von Felodipin verschiedene Sättigungslöslichkeit besitzt, müssen die Konstanten um dieselbe korrigiert werden (Tab.12.8).

Tab.12.8: Um die Sättigungslöslichkeit C_s im LSG-Medium (24.32 % Ethanol v/v) normierten LSG-Konstanten des mikronisierten (m) und grob-kristallinen (c) Felodipins einer Testdosis von 10 mg in der Paddle-Apparatur unter verschiedenen Rotationsraten ω.

ω (rpm)	**k/C_s** ($cm^3 * min^{-1} * \mu g^{-1}$)	**k_i/C_s** ($cm^4 * s^{-1} * \mu g^{-1}$)	**$k_i(F)=ki/(C_s*D)$** ($cm^2 * \mu g^{-1}$)
(m)			**$k_i(F_m)$**
50	1.27E-04	7.85E-06	1.10
100	1.87E-04	1.16E-05	1.62
150	2.18E-04	1.35E-05	1.89
(c)			**$k_i(F_c)$**
50	2.47E-05	7.56E-05	10.57
100	3.25E-05	9.96E-05	13.92
150	6.10E-05	1.87E-04	26.12

12.3.8 Empirische und modelltheoretische Grenzschichten für Felodipin

Im folgenden soll ein Vergleich der experimentell bestimmten hydrodynamischen Grenzschichten δ_{HL} mit den durch Verwendung des Kombinations-Modells errechneten angestrengt werden. Die intrinsische Lösungsgeschwindigkeits-Konstante (k_i) des Felodipins unter verschiedenen Rotationsraten läßt sich nach folgender Beziehung berechnen, wenn für die bezogene Lauflänge L näherungsweise der Partikeldurchmesser d_p der mikronisierten (m) oder grob-kristallinen (c) Partikeln in Ansatz gebracht wird:

$$k_i = 0.385 \cdot \frac{D}{L} \cdot (Sc)^{\frac{1}{3}} \cdot (Re)^{\frac{1}{2}}$$

oder aus:

$$\frac{k_i \cdot \delta_{HL}}{D} = 0.385 \cdot \frac{\delta_{HL}}{L} \cdot \left(\frac{\nu}{D}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot \left(\frac{U_A \cdot L}{\nu}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Die hydrodynamische Grenzschicht (δ_{HL}) steht mit k_i in Relation und es resultiert:

$$\delta_{HL} = \frac{D}{k_i}$$

Die Kalkulationen wurden mit dem Diffusionskoeffizienten von Felodipin in Wasser bei 37°C (D=7.15E-06 cm^2/s) ausgeführt. Im tatsächlich verwendten hydroethanolischen Medium ist D etwas niedriger, die kinematische Viskosität ν (6.97E-03 cm^2/s) dagegen etwas höher anzusetzen. Dann wäre die Diskrepanz zwischen den theoretisch kalkulierten und den experimentell gemessenen Größen nicht in dem Maße ausgeprägt wie in Tabelle 12.9 dargestellt. An der grundsätzlichen Dimension des Befundes ändert dies jedoch nichts.

Tab.12.9: Theoretische Massentransferkonstanten (k_i) und hydrodynamische Grenzschichten (δ_{HL}) eines simulierten Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit mikronisiertem (m) und grob-kristallinem (c) Felodipin einer Testdosis von 10.00 mg in der Paddle-Apparatur. Kalkulation der systemcharakteristischen Strömungsparameter Sc , Re und Pe.

ω	U_A	d_p	Sc	Re	Pe	k_i	δ_{HL}
(rpm)	(cm/s)	(cm)				(cm/s)	(µm)
(m)							
50	7.54	0.0003	975	0.33	316	0.0518	1.38
100	16.82	0.0003	975	0.72	706	0.0774	0.92
150	26.37	0.0003	975	1.14	1110	0.0969	0.74
(c)							
50	7.54	0.0236	975	25.50	24900	0.0058	12.24
100	16.82	0.0236	975	57.00	55500	0.0087	8.19
150	26.37	0.0236	975	89.30	87000	0.0109	6.54

Legende

U_A repräsentiert die Strömungsgeschwindigkeit des Mediums an der Position S2 des Auflösungsgefäßes (vgl. Fig. 11.3 und Tab. 11.8). ω ist die Rotationsgeschwindigkeit des Paddles in (rpm=1/min.). k_i charakterisiert die intrinsische Lösungsgeschwindigkeits-Konstante des Felodipins. δ_{HL} beschreibt die resultierende hydrodynamische Grenzschicht. d_p steht für den Partikeldurchmesser, Sc und Re charakterisieren die Schmidt- bzw. die Reynolds-Zahl des hydrodynamischen Systems. Die Peclet-Zahl (Pe) ist das Produkt aus Schmidt- und Reynolds-Zahl. Bei den angegebenen Strömungsparametern Sc , Re und Pe handelt es sich um solche des hydrodynamischen Systems der Kombination „Partikel und Medium“. Bei den Re-Gruppen handelt es sich also beispielsweise nicht um die reinen Re-Zahlen der „Außenströmung“ im LSG-Gefäß.

Strömungsparameter und Grenzschichtkonzept

Das Grenzschichtkonzept ist dann anwendbar auf Vorgänge des Massentransfers und der Lösungsgeschwindigkeit, wenn die Peclet-Zahl größer als 1 ist. Dies setzt im allgemeinen voraus, daß sich die systemcharakteristische Schmidt-Gruppe in der Größenordnung um 10^3 bewegt, wenn die Reynolds-Zahlen Werte annehmen, die größer als 10^{-2} sind. Die Schmidt-Zahl erreicht im vorliegenden System mit einen Wert von Sc=975. Die Reynolds-Gruppen nehmen Werte an von Re=0.33 (mikronisiertes Felodipin, 50 rpm) bis Re=89.3 (grob-kristallines Felodipin, 150 rpm).

Damit resultieren Peclet-Zahlen in der Größenordnung von 10^2 bis 10^4. Die systemcharakteristischen Kennzahlen widersprechen nicht der Anwendbarkeit des hydrodynamischen Grenzschichtkonzeptes auf den Auflösungsprozeß von Felodipin-Partikeln in hydroethanolischen Medien[165].

Experiment und Theorie

Vergleicht man die kalkulierte intrinsische Massentransferkonstante (k_i) und die hydrodynamische Grenzschicht (δ_{HL}) der Felodipin-Partikel mit den experimentell gefundenen Werten, so ist die Diskrepanz von Experiment und Theorie im Falle des mikronisierten Felodipins (m) augenfällig. Hier werden 300- bis 400-fach höhere Massentransferkonstanten errechnet. Beim grob-kristallinen Felodipin (c) ist jedoch lediglich eine Abweichung um den Faktor 3 bis 4 gegeben. Dies erscheint in Anbetracht der zahlreichen Postulate als sehr gute Annäherung und als eine erste Bestätigung des bislang hypothetisch formulierten Kombinations-Modells (Kap.II.5.2 und 5.5). Die dennoch auch beim grob-kristallinen Felodipin vorhandene Divergenz kann sich folgendermaßen erklären:

1. Die tatsächlich für die Auflösung zur Verfügung stehende Oberfläche (A) war aufgrund der schlechten Benetzbarkeit von Felodipin für das Lösungsmittel nicht vollständig zugänglich.
2. Kalkuliert werden „*mittlere* hydrodynamische Grenzschichten“. Dabei muß davon ausgegangen werden, daß alle Partikel die nominale Größe besitzen, im Falle des grob-kristallinen Felodipins also einen Durchmesser von 236 µm. Experimentell jedoch werden in Lösungsgeschwindigkeits-Tests Partikelkollektive mit einer relativ breiten Streuung verwendet. So war dies auch im vorliegenden Fall.
3. Möglicherweise unterliegt die Lösungsgeschwindigkeit von Felodipin nicht ausschließlich der Kontrolle des Massentransportes. Bei der Auflösung eines Feststoffes muß, im Gegensatz zur Auflösung eines Gases (vgl. die Ausführungen zur Sauerstoff-Dissolution-Methodik, Kap.IV.13.2), zur Isolation der Solvendum-Moleküle Gitterenergie überwunden werden. Das den Kalkulationen

[165] Die Sherwood-Zahl (Sh) wurde für beide Felodipin-Pulverkollektive bei allen untersuchten Rotationsraten auf denselben Wert Sh=1 verifiziert.

zugrundegelegte Kombinations-Modell basiert auf der „convective diffusion theory“ von Levich (1962). Es ist daher nur in der Lage, solche Limitationen der LSG zu erfassen, die auf konvektivem (oder diffusivem) *Transport* von Masse beruhen. Die Tatsache, daß die so kalkulierten LSG-Konstanten auch für das grob-kristalline Felodipin einen (3- bis 4-fach) größeren Transfer von Masse voraussagen als den empirisch bestimmten stellt die Annahme eines *ausschließlich* transportkontrollierten Massentransfers bei der Auflösung von Felodipin in Frage.

Weitere Gründe für eine Divergenz der experimentellen und der berechneten Werte für k_i und damit auch für die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) könnten sein:

- Die für die Berechnungen eigentlich in Ansatz zu bringende mittlere bezogene Lauflänge (L) ist nicht mit dem Partikeldurchmesser d_p identisch.
- Der Partikeldurchmesser d_p und damit die mittlere bezogene Lauflänge (L) verändern sich mit der Änderung der Oberfläche (A) im Verlauf des Experiments.

Die experimentell bestimmten hydrodynamischen Grenzschichten δ_{HL} können im Falle des mikronisierten Felodipins nicht als tatsächlich an einzelnen Partikeln der mittleren Größe von 3 µm (Median) ausgebildete Grenzschichten interpretiert werden. Dies wird nach der Berechnung der entsprechenden theoretischen Grenzschichten deutlich. Diese liegen mit 1.38 bis 0.74 µm eher in einem realistischen Bereich. Das entspricht etwa der Hälfte bis einem Viertel des medianen Partikeldurchmessers. Grund dafür sind die offenkundig immer noch massiven Agglomerationsprobleme bei der experimentellen Bestimmung der Grenzschichten an den mikronisierten, schwer benetzbaren und triboelektrisch geladenen Arzneistoffpartikeln des verwendeten Felodipins. Im Falle der grob-kristallinen Felodipin-Partikel hingegen kann davon ausgegangen werden, daß die gefundenen Werte die Größenordnung der tatsächlich ausgebildeten hydrodynamischen Grenzschichten δ_{HL} bei den betreffenden Rotationsraten und unter Einfluß der dann herrschenden Strömungsgeschwindigkeiten wiederspiegeln. Die errechneten Grenzschichten liegen mit etwa 12 bis 6.5 µm vergleichsweise nahe an den experimentell bestimmten mittleren Grenzschichten δ_{HL} (54, 41 und 22 µm). Das

Verhältnis[166] von mittlerer Partikelgröße[167] d (mit 236 µm) und damit der mittleren bezogenen Lauflänge L zu den hydrodynamischen Grenzschichten δ_{HL} ist für das grob-kristalline Felodipin mit 20 bis 36 zu 1 deutlich größer als für das mikronisierte Partikelkollektiv (2.2 bis 4.1 zu 1).

Fazit: Die Anwendung eines hydrodynamischen Grenzschicht-Modells zur Interpretation der ermittelten Lösungsgeschwindigkeits-Daten ist für beide Felodipin-Pulver in der Paddle-Apparatur grundsätzlich gerechtfertigt. Im Falle des grob-kristallinen Felodipins ist die Kongruenz von Theorie und Experiment jedoch größer. Dies hat seine Gründe in den dargelegten praktischen Problemen der Agglomeration mikronisierter Felodipin-Partikeln.

Implikationen für Lösungsgeschwindigkeits-Tests

Die Resultate der Studie haben gezeigt, daß hydrodynamische Parameter die Art des Massentransfers und damit die Lösungsgeschwindigkeit beeinflussen können. Durch die Kenntnis der Strömungsgeschwindigkeiten (U_A) des Mediums in den offizinellen Paddle- und Basket-Apparaturen ist die Massentransfer-Konstante (k_i) eines gegebenen Auflösungs-Systems a priori berechenbar. Damit wäre es in Zukunft möglich, bei Kenntnis der hydrodynamischen Systembedingungen (ω, V, U_A, ν) und

---

[166] Dies ist eine weitere Voraussetzung für die Adaption des Modells der Reibungsgrenzschicht („conditio sine qua non" der Grenzschichttheorie: δ_{HL}<<L).

[167] Die auf einer Partikeloberfläche mögliche „bezogene Lauflänge" L ist stets kleiner, als der Partikeldurchmesser d_p. Dies zeigen folgende Überlegungen: Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen demonstrierten, daß die vorherrschende Partikelgeometrie der (grob-kristallinen) Felodipin-Partikeln kubischer Natur ist. Ist der raumdiagonale Durchmesser eines Kubus' mit d_p bezeichnet, errechnet sich die Kantenlänge a zu: $a = d_p/(3^{1/3})$. a entspräche aber L, ist also kleiner als d_p. Wird hingegen postuliert, daß alle Partikel durch Oberflächenglättung nach einiger Zeit in einem LSG-Experiment als Kugeln vorliegen, dann gilt für eine Strecke auf der Kugeloberfläche die mit „b" bezeichnet sein soll: $b=d*arc(\beta)/2$, wobei β der „Öffnungswinkel" des Kreis- oder Kugelsegmentes darstellt. Isometrische Auflösung eines Partikels vorausgesetzt bleibt β konstant und b reduziert sich proportional zur Abnahme des Partikeldurchmessers d. Damit reduziert sich aber auch ein approximativ als „eben" zu bezeichnendes Segment innerhalb des Kreisbogens. L wird also kleiner. Diese Ausführungen für eine Strecke in einer Kugeloberfläche gelten sinngemäß auch für ein Segment der Oberfläche. Dann ist die Krümmung in 2 Raumrichtungen in Betracht zu ziehen. In jedem Fall jedoch kann die bezogene Lauflänge L nur kleiner sein als der tatsächliche Partikeldurchmesser d_p.

der stoffspezifischen Eigenschaften (A, D, C_s, d) die Lösungsgeschwindigkeits-Profile von Arzneistoffen a priori zu gewinnen. Dies setzt aber voraus, daß es mit dem betreffenden Arzneistoff nicht zur Bildung von „Artefakten" kommt. Neigt der betreffende Arzneistoff z.B. zur Agglomeration, so ist bei der theoretischen Approximation der Lösungsgeschwindigkeits-Profile Vorsicht geboten, da in diesem Falle der zur Berechnung verwendete Partikeldurchmesser d nicht der in-vitro experimentell auftretende Partikeldurchmesser sein wird. Unter sorgfältiger Beobachtung der arzneistoffspezifischen Eigenheiten und insbesondere der hydrodynamischen Bedingungen scheint es jedoch wenigstens annähernd möglich, die zu erwartenden experimentellen Lösungsgeschwindigkeits-Profile eines Arzneistoffes durch Anwendung des „Kombinations-Modells" vorab zu errechnen. Für eine abschließende Beurteilung bedarf es der Durchführung weiterer Massentransferstudien mit verschiedenen Arzneistoffen unter exakter Kontrolle der die Hydrodynamik beeinflussenden Faktoren[168].

12.4 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

1. Kristalline Partikel reagieren empfindlicher auf Variationen der Hydrodynamik eines Auflösungssystems als mikronisiertes Material derselben chemischen Spezies.
2. Die Partikeleigenschaften der aufzulösenden Arzneistoffe sind integraler Bestandteil der charakteristischen Größen eines hydrodynamischen Systems. Eine approximative Kalkulation der Massentransfer-Konstanten eines gegebenen Lösungsgeschwindigkeits-Systems kann nur gelingen, wenn die Solvendum-Partikel in enger Korngrößenverteilung vorliegen, nicht agglomerieren oder sedimentieren und die hydrodynamischen Systembedingungen ausnahmslos bekannt sind.
3. Der Mechanismus des Massentransfers von der Oberfläche der grob-kristallinen Partikel schien turbulenter Art zu sein, wohingegen der Mechanismus des

[168] Die interpartikuläre Attraktion mikronisierter Arzneistoffe könnte beispielsweise durch Zugabe geringer Mengen an HPMC 6 cps vermindert werden (vgl. Zubereitung der Suspensionen bei Durchführung der caninen in-vivo-Studien in Kapitel VI, 16.2.1).

Massentransfers des mikronisierten Felodipins laminaren Gesetzmäßigkeiten unterlag.

4. Die hydrodynamischen Grenzschichten erreichten an den grob-kristallinen Partikeln mit einem medianen Durchmesser von 236 µm mittlere Größen von 54 µm (bei 50 rpm) bis 22 µm (bei 150 rpm).
5. Es existieren Hinweise darauf, daß die Lösungsgeschwindigkeit von Felodipin zwar vorwiegend, jedoch nicht ausschließlich, transportkontrolliert verlief: In hydroethanolischen Auflösemedien läßt sich nach Nicklasson et al. (1984) eine *maximale* oberflächenspezifische Lösungsgeschwindigkeit (G) für Felodipin berechnen. Im Vergleich zur kalkulierbaren *maximalen* oberflächenspezifischen Lösungsgeschwindigkeit (G) wurden experimentell nur zwischen 1 und 30 % des Wertes für G erreicht.
6. Die oberflächenspezifischen Lösungsgeschwindigkeiten des mikronisierten (m) und des grob-kristallinen (c) Felodipin-Pulvers unter verschiedenen Rotationsraten (ω) unterschieden sich etwa um den Faktor 10.
7. Die Lösungsgeschwindigkeiten stehen nicht im gleichen Größenverhältnis wie die spezifischen Oberflächen von mikronisiertem und grob-kristallinem Felodipin (49:1). Es ist demnach davon auszugehen, daß die BET-Oberfläche nicht die in situ tatsächlich dem Solvens zur Auflösung zugängliche Oberfläche repräsentierte.

13 Sauerstoff-Dissolution-Methode

Die Sauerstoff-Dissolution-Methode (SD) dient der genaueren Charakterisierung der für die Lösungsgeschwindigkeits-Testgeräte spezifischen Hydrodynamik. Dieser Sachverhalt soll nun näher erläutert werden.

13.1 Einleitung und Problemstellung

Mit soliden Arzneistoffen ausgeführte Untersuchungen zur Hydrodynamik von Lösungsgeschwindigkeits-Testapparaturen leiden vor allem unter folgender Unwägbarkeit: Die zur Auflösung zur Verfügung stehende Oberfläche (A) ist aufgrund des Verlustes an solider Solvendum-Masse im Verlauf des LSG-Tests in Wirklichkeit nicht konstant. Eine solche Oberflächenkonstanz aber wird in der Gleichung von Noyes, Whitney, Nernst und Brunner zur Kalkulation der die Hydrodynamik charakterisierenden Grenzschichten postuliert. Es mußte also nach einem Verfahren gesucht werden, um Lösungsgeschwindigkeits-Tests so ausführen zu können, daß die Bedingung einer konstant an das Lösungsmittel exponierten Oberfläche von Anfang bis Ende der Auflösungsprozesse erfüllt war. Vor allem aus diesem Grunde wurde Luftsauerstoff als Vektor hydrodynamischer Untersuchungen gewählt.

13.1.1 Luftsauerstoff als Vektor hydrodynamischer Untersuchungen

Zu dem bereits genannten gesellen sich weitere Gründe, die für die Auswahl eines gasförmigen Meßparameters zur Durchführung hydrodynamischer Studien sprachen. An dieser Stelle seien die Vorteile von Luftsauerstoff als Vektor hydrodynamischer Untersuchungen zusammenfassend genannt:

1. Probleme durch unterschiedliche und breite Korngrößenverteilungen von Wirkstoffpulvern treten nicht auf. Verständlicherweise sind auch keine Probleme durch Agglomeration oder Sedimentation von Arzneistoff-Partikeln zu gewärtigen.
2. Die Phasengrenzfläche (A) zwischen Luftsauerstoff und dem Lösungsmittel im LSG-Gefäß ist, wie bereits erwähnt, eine temporale Konstante und wird nicht, wie es sonst bei LSG-Tests der Fall ist, aufgrund des Masseverlustes an Solvendum reduziert.

3. Das Lösungsmittelvolumen (V) ist zeitlich konstant, da dem Medium zur Bestimmung der Solvat-Konzentrationen keine Proben entnommen werden müssen.
4. Sauerstoff ist schwer in Wasser löslich. Seine Löslichkeit ist dabei nahezu pH-unabhängig.
5. Luftsauerstoff ist ubiquitär verfügbar und damit eine preisgünstige Modellsubstanz für hydrodynamische Studien.
6. Die Messungen können mit einer Sonde ausgeführt werden. Dies hat den Vorteil, daß keine zusätzlichen Fehler durch eine Probenaufbereitung in Kauf genommen werden müssen. Die Ausführung der Messung ist schnell, einfach und genau.
7. Zur Isolation aus Molekülverbänden muß bei einem Gas selbstverständlich keine Gitterenergie aufgewendet werden. Dieser Umstand begünstigt eine überwiegend transportkontrollierte Lösungsgeschwindigkeit.

13.1.2 Sauerstoff als Arzneistoff

Sauerstoff wird als Arzneistoff therapeutisch beispielsweise bei der hyperbaren Sauerstoff-Therapie (HOT) eingesetzt. Diese ist indiziert zur selektiven Erhöhung der Strahlenempfindlichkeit maligner Tumoren, bei Gasödemerkrankung (ausgelöst durch clostridium perfringens) oder bei Kohlenmonoxidintoxikation. Die Sauerstoff-Transportkapazität des Blutes wird durch erhebliche Vermehrung des im Blut physikalisch gelösten Sauerstoffes gesteigert. Die Gewebe werden infolgedessen besser mit Sauerstoff versorgt.

13.2 Theoretische Grundlagen

13.2.1 Film-Konzept und Anwendung der Grenzschichttheorie

Grundsätzlich spielt es keine Rolle, welcher Art die Phasengrenzfläche bei Ausführung eines LSG-Testes ist. Da die Film-Theorie (Film-Konzept) nicht an Bedingungen gebunden ist, die die chemische oder physikalische Natur von Solvens und Solvendum betreffen, ist sie immer dann anwendbar, wenn konvektive Prozesse den Massentransfer maßgeblich limitieren. Bei der Auflösung schwer wasserlöslicher

Gase ist der konvektive Transport gelöster Gasmoleküle von der Phasengrenzfläche geschwindigkeitsbestimmend für die Auflösung. In diesem Fall kann die Film-Theorie also Anwendung finden (Levich 1962, § 131). Für die Anwendung der Grenzschichttheorie auf Grundlage eines Film-Konzeptes ist es dabei prinzipiell unerheblich, ob sich ein Solvens-Medium bewegt und die Solvendum-Oberfläche statisch ist, oder ob invers hierzu das Medium statisch und die Solvendum-Oberfläche bewegt ist (Levich 1944).

13.2.2 Auflösung von Gasen

Die Auflösung von Gasen in wäßrigen Flüssigkeiten vollzieht sich vereinfacht in drei Schritten (Levich 1962, §§ 91, 136): Zunächst diffundiert das Gas in die Flüssigkeitsoberfläche, es permeiert also die Phasengrenzfläche „Gas-Flüssigkeit". Dann folgt die Hydratation der Gasmolekel. Es bildet sich an der Grenzfläche ein dünner Film, der mit gelöstem Gas gesättigt ist. Schließlich folgt der konvektive Transfer gelöster Moleküle in den „bulk". Der sich bildende Film steht zur Gasphase hin in einem dynamischen Gleichgewicht. Ständig absorbiert die flüssige Phase Gasmolekel aus der Gasphase und desorbiert gleichzeitig andere Moleküle. Unter gegebenen Bedingungen wird dabei im Film ein Gleichgewichtszustand erreicht, dessen Lage von der Sättigungskonzentration des Gases C_s und damit von dessen Partialdruck abhängt (Cussler 1997, §§ 8, 13). An der Flüssigkeitsoberfläche herrscht unter konstanten physikalischen Umgebungsbedingungen (Druck, Zusammensetzung der Gasphase, Temperatur) also eine konstante Sättigungskonzentration C_s. Damit ist die beschriebene Situation mit der Auflösung eines festen Stoffes vergleichbar. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch darin, daß für die Auflösung eines Gases (Luftsauerstoff) in einer Flüssigkeit an der Phasengrenzfläche flüssig - gasförmig keine Energie aufgewendet werden muß, um Solvendummoleküle aus Gitterverbänden herauszulösen.

13.2.3 Sauerstoff-Partialdruck und Sauerstoff-Konzentration

Das mit der Gasphase (Luft) in Kontakt stehende LSG-Medium (Wasser) tauscht mit dieser im Verlauf der LSG-Tests solange Sauerstoff aus, bis sich der Sauerstoff-Partialdruck der Flüssigkeit (Fugazität) mit dem Sauerstoff-Partialdruck der Gasphase im Gleichgewicht befindet. Die unmittelbar mit dem Wasser in Kontakt stehende Luft ist jedoch nicht trocken, sondern mit Wasserdampf gesättigt. Der Wasserdampf reduziert den Sauerstoff-Partialdruck der Luft und damit auch die Sättigungs-Konzentration im Wasser. Das Verhältnis von Sauerstoff-Partialdruck und Sauerstoff-Konzentration ist für die betreffende Flüssigkeit spezifisch. Der Sauerstoff-Partialdruck in der Flüssigkeit ist außerdem in hohem Maße von der Temperatur abhängig.

13.2.4 Partialdruck und Lösungsgeschwindigkeit

Da der Stickstoff-Partialdruck in Luft etwa viermal größer ist als der Partialdruck des Sauerstoffes, wird auch dessen initiale Lösungsgeschwindigkeit größer sein[169]. Wird die Sättigungslöslichkeit von Stickstoff erreicht, nimmt dessen Lösungsgeschwindigkeit stark ab. Es stellt sich ein partialdruckabhängiges Gleichgewicht der Sättigungslöslichkeiten dieses und anderer in Luft enthaltener Gase ein. Unbeschadet der simultanen Auflösung anderer Luftbestandteile war jedoch das Sauerstoff-Dissolution-Verfahren auf die Messung des Sauerstoff-Partialdruckes fokussiert. Dessen Bestimmung war elektrochemisch mit einer Sonde möglich. Aus dem Sauerstoff-Partialdruck unter gegebenen physikalischen Bedingungen kalkulierte die Meßeinrichtung die Sauerstoff-Konzentration (vgl. Schuler 1980, Honold et al. 1990).

[169] Die Partialdrücke stehen unter Normalbedingungen in Luft im Verhältnis 1 zu 3.73. Die Sättigungslöslichkeit von Stickstoff beträgt unter Berücksichtigung seines Partialdruckes bei 37 °C und 1013 mbar in Wasser (Luftatmosphäre) C_s=6.19 µg/ml.

13.3 Material und Methodik

13.3.1 Konzept der Sauerstoff-Dissolution-Methodik

Die Lösungsgeschwindigkeit von Luftsauerstoff diente zur Erfassung der hydrodynamischen Verhältnisse der kompendialen LSG-Gefäße. Durch Anwendung dieses Verfahrens konnten Einflüsse der *Arzneiform* auf die Hydrodynamik eliminiert werden. Wichtiger war jedoch ein anderer Vorteil. Die *Phasengrenzfläche*, an der die Auflösung des Arzneistoffes stattfand, war im Falle der Sauerstoff-Dissolution-Methode (SD) bis zum Ende der LSG-Tests tatsächlich konstant. Damit wurde ein zentrales Postulat der Relation von Noyes, Whitney, Nernst und Brunner (NWNB) erfüllt.

Tab.13.1: Material zur Durchführung der LSG-Tests mit Luftsauerstoff

Dissolutiontester	DT 6 (Paddle und Basket)	Erweka, Heusenstamm
Ultraschallbad	Transsonic Digital T 790/H	Elma, Singen
Sauerstoffsensor	CellOx 325	WTW, Weilheim
Membranpumpe	MZ 2C Synchro	Vacuubrand, Wertheim
Clark-Elektrode	Oxi 323 A	WTW, Weilheim
Entgasungsflaschen	2L, Dickwandglas	Fischer, Frankfurt

13.3.2 Physikochemische Eigenschaften von Sauerstoff

Sättigungslöslichkeit (C_s)

Die Sättigungslöslichkeit von Luftsauerstoff ist maßgeblich abhängig von der Temperatur und dem (Partial-)Druck des Auflösungssystems. Für die Ausführung der Experimente wurden beide Größen konstant gehalten. Die Sättigungslöslichkeit von Luftsauerstoff ist in untergeordnetem Maße ferner abhängig von der Salinität des Lösungsmittels, dem Grad der Wasserdampf-Sättigung der Atmosphäre (Dack 1975) und der Isotopenzusammensetzung (Benson et al. 1979). Sauerstoff ist ein schwer wasserlösliches Gas. Seine Sättigungslöslichkeit beträgt in Wasser unter

Berücksichtigung seines Partialdruckes bei 37 °C und 1013 mbar C_s=7.15 µg/ml (kalkuliert nach Gevantman 1994). Durch Interpolation der experimentellen Daten von Legler (1976) erhält man in wasserdampfgesättigter Luftatmosphäre mit C_s=7.08 µg/ml einen Vergleichswert für die Sättigungslöslichkeit von Sauerstoff. Über einige physikochemische Eigenschaften von Luftsauerstoff informiert die folgende Tabelle:

Tab.13.2: Physikochemische Eigenschaften von Sauerstoff

Parameter	Einheit	Wert	Exp. Konditionen	Referenz[170]
Mol.-Gew.	g/mol	31.9998		Lide 1994
Anteil in Luft	Vol-%	20.93	trockene Luft	Falbe 1995
Löslichkeit (C_s)	µg/ml	8.4	0.05 N H_2SO_4, 20 °C, 1013 mbar[171]	Siver 1948
	µg/ml	7.15	Wasser, 37 °C, 1013 mbar	Gevantman 1994[172]
	µg/ml	9.6	Wasser, 25 °C, 1013 mbar	Cussler 1997
Mol.-Durchmesser	cm	$2.98*10^{-8}$		Gevantman 1994
Diff.-koeffizient	cm^2/s	$29.92*10^{-6}$	Wasser, 37 °C, 1013 mbar	diese Arbeit
	cm^2/s	$22.36*10^{-6}$	Wasser, 25 °C, 1013 mbar	diese Arbeit
	cm^2/s	$19.80*10^{-6}$	0.05 N H_2SO_4, 20 °C, 1013 mbar	Siver 1948
	cm^2/s	$21.0*10^{-6}$	Wasser, 25 °C, 1013 mbar	Cussler 1997
	cm^2/s	$24.1*10^{-6}$	Wasser, 25 °C, 1013 mbar	Reid 1977

Diffusionskoeffizient (D)

Diffusionskoeffizienten gelöster Moleküle von Nicht-Elektrolyten in Wasser (D^0_{AW}) können unter der Annahme unendlicher Verdünnung der fraglichen Lösungen mithilfe der semi-empirischen Hayduk-Laudie-Korrelation berechnet werden (Reid et al. 1977).

$$D^0_{AW} = 13.26 * 10^{-5} * \eta_W^{-1.14} * V_A^{-0.589}$$

[170] aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde nur der Erstautor erwähnt.

[171] unter Luftatmosphäre

[172] Kalkuliert nach den dortigen Angaben. Eine geringe mögliche Dichteminderung, hervorgerufen durch Teile physikalisch gelösten Sauerstoffes, wurde bei den Berechnungen nicht berücksichtigt.

D^0_{AW} = binärer Diffusionskoeffizient bei unendlicher Verdünnung in (cm^2/s)

η_W = dynamische Viskosität von Wasser bei der betreffenden Temperatur in (cP)

V_A = molales Volumen des Solvendums am Siedepunkt der Lösung unter Normalbedingungen in ($cm^3 * g^{-1} * mol^{-1}$)

Abschätzung des Diffusionskoeffizienten für Sauerstoff

Reid et al. (1977) geben für Luftsauerstoff einen Wert für V_A von 25.6 ($cm^3 * g^{-1} * mol^{-1}$) an. Die dynamische Viskosität des Wassers (η_W) beträgt bei 37°C 0.6915 cP und bei 25°C 0.8904 cP (Lide et al. 1997).

Damit erhält man für Sauerstoff

bei 37 °C :

$$D^0_{AW} = 2.02 * 10^{-4} * 25.6^{-0.589} = \underline{29.92 * 10^{-6}\ (cm^2/s)}$$

und bei 25 °C:

$$D^0_{AW} = 1.51 * 10^{-4} * 25.6^{-0.589} = 22.36 * 10^{-6}\ (cm^2/s)$$

Phasengrenzfläche (A)

Während der gesamten Dauer eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff als Solvendum ist die zur Auflösung zur Verfügung stehende Kontakt- oder Phasengrenzfläche (A) konstant. Da die LSG-Gefäße einen kreisförmigen Querschnitt aufweisen und Sauerstoff nur durch diese Querschnittsfläche in das LSG-Medium eindringen kann, ist die Phasengrenzfläche aus der Gefäßgeometrie berechenbar. Dies ist gegenüber partikulären Arzneistoffen für das Studium von Lösungsgeschwindigkeit und Hydrodynamik ein großer Vorteil, da nun erstmals die in die Gleichung von Noyes, Whitney, Nernst und Brunner einfließende Phasengrenzfläche (A) über den vollständigen Zeitraum eines LSG-Tests in einer Paddle- oder Basket-Apparatur eine echte Konstante repräsentiert. Mit einer Schieblehre wurde der mittlere Durchmesser

der LSG-Gefäße zu 104.4±0.3 mm gemessen (MW±SD, n=6). Damit resultierte ein mittlerer Kreisflächeninhalt von 85.6±0.51 cm^2.

Kompensation der Oberflächenzunahme

Bei Rührgeschwindigkeiten > 150 rpm bildete sich im Falle eines LSG-Tests in der Paddle-Apparatur ein in die Flüssigkeitsoberfläche gerichteter Kreiskegel im LSG-Medium aus. Die dann an die Gasphase exponierte Oberfläche (A) wurde um den Mantel des Kreiskegels (abzüglich der Grundfläche) vergrößert. Tabelle 13.3 gibt Auskunft wie sich durch die beschriebene „Sogwirkung“ die Oberfläche (A) vergrößerte. Selbst bei 200 rpm war durch die Kreiskegelbildung lediglich eine Zunahme von 2.8 % zu verzeichnen.

Tab.13.3: Zunahme der Oberfläche (Phasengrenzfläche) durch Ausbildung eines Kreiskegels in der Flüssigkeitsoberfläche des LSG-Mediums bei Rotationsraten oberhalb 150 rpm

Rotationsrate (rpm)	Kegelhöhe (mm)	Kegel-Kantenlänge (mm)	Oberfläche (cm^2)	Oberflächenzunahme %
< 150	0.0	52.2	85.6	0
150	5.5	52.5	86.1	0.6
175	8.0	52.8	86.6	1.2
200	12.5	53.7	88.0	2.8

13.3.3 Durchführung der Lösungsgeschwindigkeits-Tests

Präparation der LSG-Medien

Bevor der Verlauf der Auflösung von Sauerstoff studiert werden konnte, mußte derselbe erst aus den LSG-Medien entfernt werden. Dies geschah durch präparative Entgasung der LSG-Medien. Die hierfür verwendete Technik der Ultraschall-Vakuum-Methode wurde bereits beschrieben (Kap. III, 10.2).

Funktionsweise und Kalibration des Sensorsystems

Aufbau, Funktionsweise und Kalibration des Sensorsystems (Sauerstoffsensor) wurden bereits beschrieben (vgl. die Ausführungen zur präparativen Entgasung wäßriger Medien für LSG-Tests, Kap. III, 10.2).

Messung der Sauerstoff-Konzentration

Die Messung der Sauerstoff-Konzentration wurde mit Hilfe einer sauerstoffsensitiven Clark-Elektrode Oxi 323 A (WTW, Weilheim) und einem Sauerstoffsensor vom Typ WTW CellOx 325 (WTW, Weilheim) elektrochemisch durchgeführt. Die Bedingungen, die Einfluß auf die Sättigungslöslichkeit nehmen konnten (v.a. Temperatur des Fluids, atmosphärischer Druck und Salinität der Flüssigkeit), wurden für sämtliche LSG-Experimente konstant gehalten. Die Versuche wurden stets in aqua dem. bei 1013 mbar, 37 °C (±0.3 °C) Medientemperatur und unter Luftatmosphäre ausgeführt. Die notwendige minimale Anströmgeschwindigkeit an den Sauerstoff-Sensor war mit Ausnahme der Experimente in der Basket-Apparatur bei 25 und 50 rpm durch die Rührgeräte selbst gewährleistet.

Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit

Nach dem Entgasungsvorgang wurden die LSG-Gefäße behutsam mit 900 ml Medium so beschickt, daß durch diesen Vorgang möglichst wenig Sauerstoff wieder in die Flüssigkeiten gelangte. Die Sauerstoff-Konzentrationen in den einzelnen Behältnissen wurden dann unmittelbar vor Beginn der Experimente mithilfe des Sauerstoffsensors bestimmt. Dies lieferte einen Startwert, die Ausgangskonzentration an Sauerstoff im Medium (C_0). Mit dieser Größe mußten die Berechnungen der Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten korrigiert werden, da in den einzelnen LSG-Gefäßen aus technischen Gründen unterschiedliche Startkonzentrationen vorlagen. Unmittelbar nach Bestimmung des Ausgangswertes der Sauerstoff-Konzentration wurden die bereits rotierenden Rührwerkzeuge (Paddle oder Basket) in die Medien eingebracht. Zeitlich versetzt wurden die Sauerstoff-Konzentrationen (C_t) nach 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 und 120 min. bestimmt. Die auf 37 °C vortemperierte Sauerstoffsonde wurde hierzu ca. 10 sec. vor der eigentlichen Messung zügig und

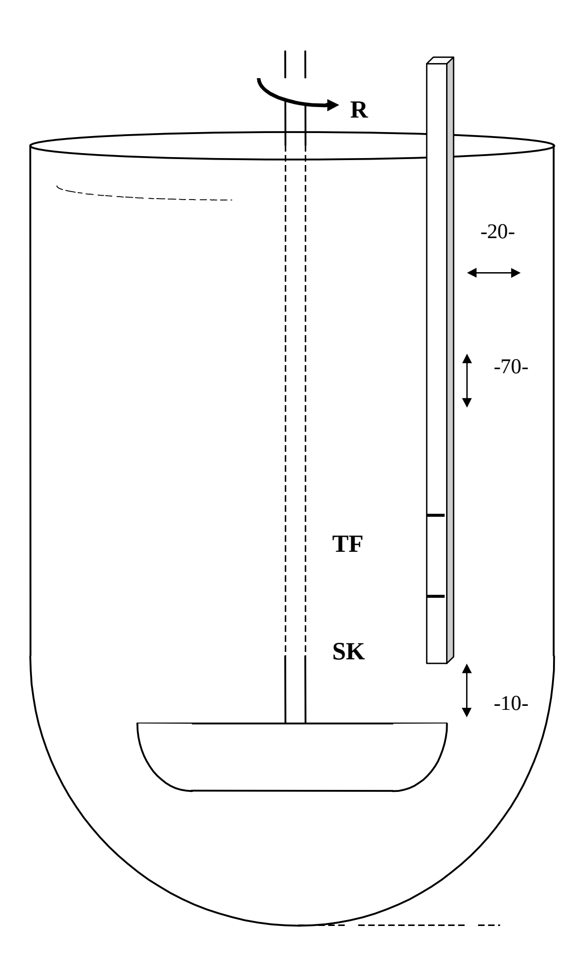
behutsam in das Medium getaucht. Die Eintauchtiefe der Sonde wurde stets konstant gehalten. Der Sensorkopf wurde für die Messungen ca. 1 cm oberhalb des Rührwerkes plaziert, um stets den gleichen Abstand von der Phasengrenzfläche (der Wasseroberfläche) einzunehmen. Hierzu war eine entsprechende Markierung an der Sonde angebracht worden. Durch diese Vorgehensweise konnte sich das Meßsystem äquilibrieren, eine vollständige Temperaturangleichung der Sonde an die Medientemperatur konnte erfolgen[173]. Durch den Eintauchvorgang provozierte artifizielle Strömungsfluktuationen am Kopf der Meßsonde konnten vor der eigentlichen Aufnahme des Meßwertes abklingen. Bei Erreichen des Meßzeitpunktes war die Meßwertanzeige stabilisiert und die Sauerstoff-Konzentration in (mg/l) wurde bestimmt. Nach dem Meßvorgang wurde die Sonde wieder behutsam aus dem Medium entfernt.

Validierungsrelevante Gesichtspunkte

Die gesamte Verweildauer der Sonde in den Medien betrug während der einzelnen Meßvorgänge ca. 10 bis 20 sec.. Nur während dieser Zeitspanne wurde in den ungestörten Verlauf der Auflösung von Luftsauerstoff eingegriffen. Doch nur unter höheren Rotationsraten (Paddle > 125 rpm) kam es dabei durch Einführung des Sondenschaftes zu sichtbaren Veränderungen der Strömungszustände, die sich zudem auf die lokale Umgebung des Sondenschaftes begrenzten. Außerdem nahm dieser Zeitraum, bezogen auf die Meßintervalle von 15 min. lediglich 1 bis 2 % der unbeeinflußten Testzeit in Anspruch. Bezogen auf die gesamte Dauer der LSG-Tests von 120 min. betrug diese gesamte „Störzeit“ bei 9 bis 10 Messung ca. 1.2 bis 2.8 %.

[173] Temperatur- (0-40°C) und Luftdruckdaten (500-1100mbar) wurden von der Sonde zur Kalkulation der Sauerstoff-Konzentration aus dem Sauerstoffpartialdruck verwendet. Mit einem zweiten integralen Temperaturfühler wurde der Einfluß der Temperatur auf die Sauerstoffpermeabilität der Sensormembran kompensiert.

Fig. 13.1: Skizze der Meßanordnung bei LSG-Tests mit Luftsauerstoff: Paddle-Apparatur



Legende

SK = Sensorkopf; TF = Temperaturfühler; R = Rotationsrichtung. Die in (mm) gegebenen Distanzen sind nur ungefähre Angaben. Die *Eintauchtiefe* des Sensors betrug ca. 7 cm, sein *Abstand* von der Gefäßwand etwa 2 cm.

13.4 Ergebnisse und Diskussion

13.4.1 Qualitative Beurteilung der Hydrodynamik

Resonanz

Wurde die Rotationsgeschwindigkeit sukzessive erhöht, so stellte man in der Paddle-Apparatur zwischen 165 rpm und 180 rpm eine besonders stark ausgeprägte „Eigenschwingung“ oder „Resonanz“ des Fluids im LSG-Gefäß fest. Blickte man seitlich auf die Begrenzungslinie der Flüssigkeit, so erkannte man ab ~125 rpm zusätzliche Wellenbewegungen der rotierenden Flüssigkeitsmenge in der Vertikalen. Die Amplitude dieser Wellenbewegungen erreichte ein Maximum bei ~175 rpm. Bei stärkerer Rotationsgeschwindigkeit schien die Amplitude kleiner zu werden, die oberflächenbezogene Anzahl solcher Wellen jedoch größer.

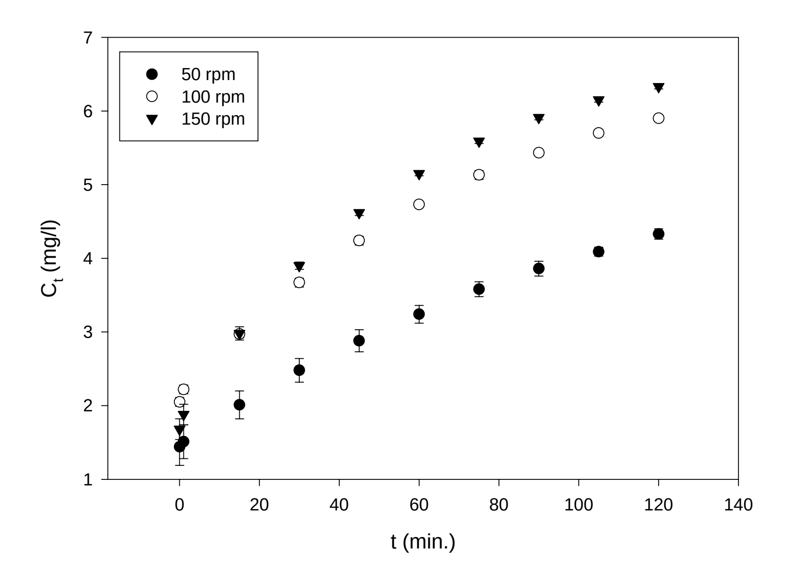
Vertikaler Sog

Bei Rührgeschwindigkeiten von mehr als 150 rpm bildete sich im Falle eines LSG-Tests in der Paddle-Apparatur ein in die Flüssigkeitsoberfläche gerichteter Kreiskegel im LSG-Medium aus. Die Strömung, die zu dieser Sog-Wirkung führte, konnte mit einem vorsichtig in die rotierende Flüssigkeitsoberfläche injizierten Farbfaden (Kaliumpermanganat) visualisiert werden. Sie verlief spiralartig in einer abwärts gerichteten Vertikale um den Paddle-Schaft.

13.4.2 Lösungsgeschwindigkeits-Profile

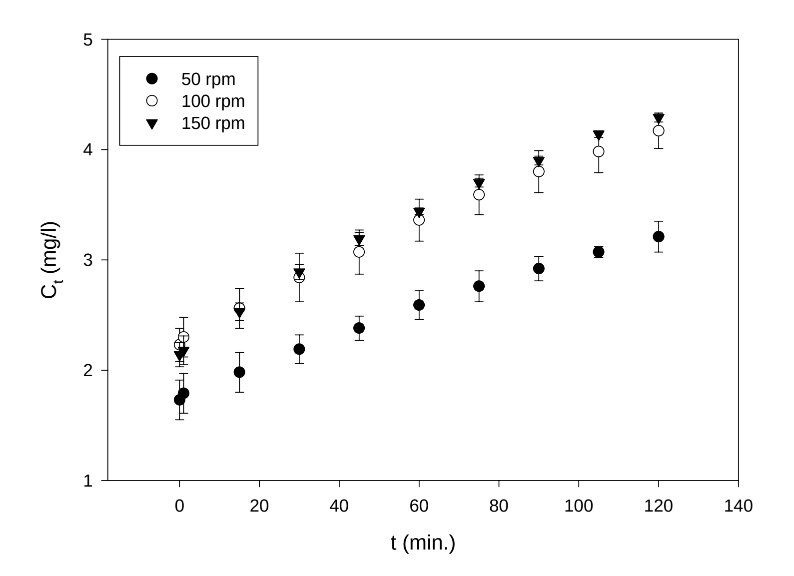
Die Ergebnisse der Sauerstoff-Konzentrations-Messungen werden als Mittelwerte mit den zugehörigen Stichproben-Standardabweichungen (± SD) referiert, oder aber es werden exemplarische Lösungsgeschwindigkeits-Profile mit Luftsauerstoff präsentiert.

Fig. 13.2: Lösungsgeschwindigkeits-Profile (MW±SD, n=3) von Luftsauerstoff in der Paddle-Apparatur bei drei Rotationsraten.



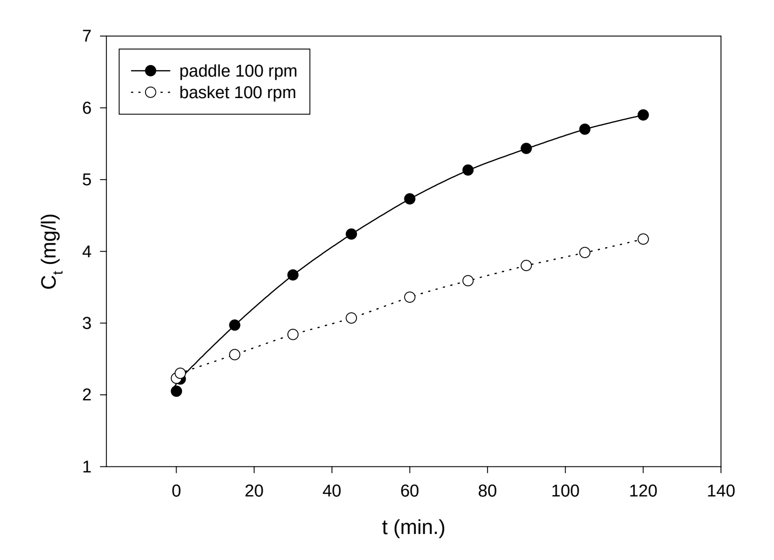
Die Lösungsgeschwindigkeit von Luftsauerstoff war ceteris paribus abhängig von der Rotationsrate des Paddles. Je größer die angelegte Rührgeschwindigkeit, desto wirksamer war die Hydrodynamik und desto rascher verlief die Auflösung des Sauerstoffes. Erkennbar ist dies bereits am unterschiedlich steilen Anstieg der LSG-Profile (Fig. 13.2, 4-6).

Fig. 13.3: Lösungsgeschwindigkeits-Profile (MW±SD, n=3) von Luftsauerstoff in der Basket-Apparatur bei drei Rotationsraten.



Die technisch bedingt unterschiedlichen Sauerstoff-Startniveaus bei verschiedenen Experimenten, auch derselben Rotationsrate, führte zu einer gewissen „Nivellierung“ der gemittelten LSG-Profile. So liegen die 100 und 150 rpm-Daten für die Basket-Apparatur beispielsweise nahe beieinander (Fig. 13.3). Deutlicher werden die hydrodynamisch motivierten Unterschiede der LSG bei Betrachtung der zugehörigen LSG-Konstanten (k_i) oder bei der exemplarischen Darstellung nicht-gemittelter LSG-Profile (z.B. Fig. 13.4).

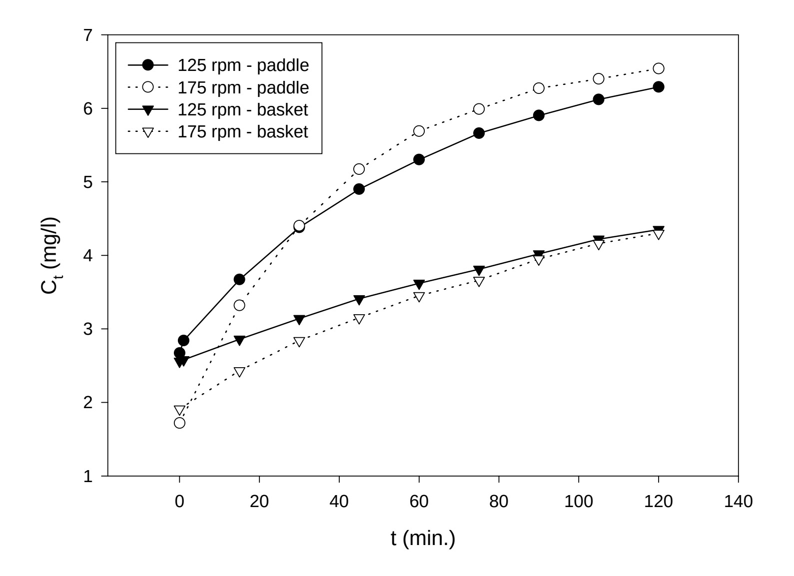
Fig. 13.4: Exemplarischer Vergleich zweier Lösungsgeschwindigkeits-Profile von Luftsauerstoff in der Paddle- und der Basket-Apparatur unter 100 rpm.



Der exemplarische Vergleich der Lösungsgeschwindigkeits-Profile[174] mit Luftsauerstoff legt die hydrodynamischen Unterschiede der Paddle- und der Basket-Apparatur bloß, denn alle übrigen Einflußgrößen der LSG, insbesondere aber die bei der Auflösung exponierte Phasengrenzfläche (A), waren in beiden Apparaturen identisch. Die Unmittelbarkeit dieser Befunde demonstriert einen wesentlichen Vorteil der Verwendung von Luftsauerstoff als Vektor hydrodynamischer Untersuchungen.

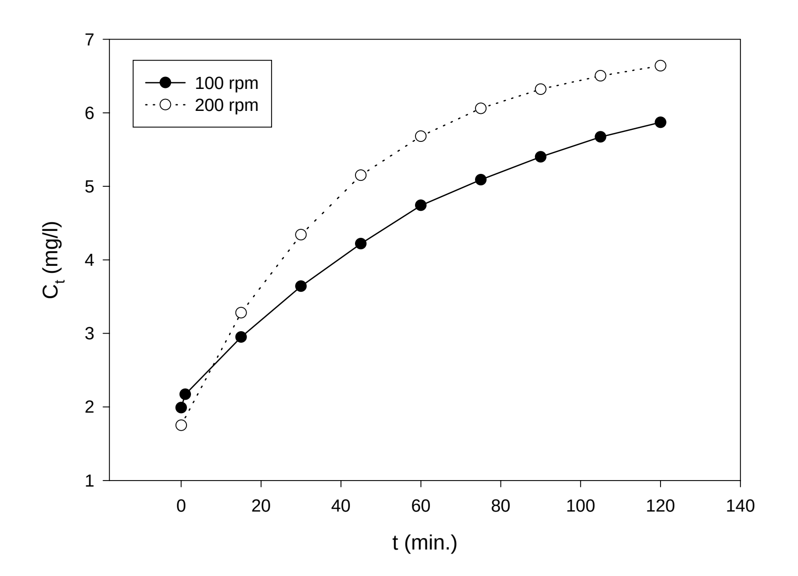
[174] Die eingezeichneten Verbindungslinien zwischen den Meßpunkten dienen der besseren Visualisierung von Profilen. Sie repräsentieren in Fig. 13.4 bis 13.6 weder Meßdaten noch Regressionsmodelle.

Fig. 13.5: Lösungsgeschwindigkeits-Profile von Luftsauerstoff in der Paddle- und der Basket-Apparatur unter 125 und 175 rpm.



Die präsentierten Abbildungen verdeutlichen unmittelbar die unterschiedliche Hydrodynamik, die ceteris paribus zwischen den beiden LSG-Apparaturen (Paddle und Basket) unter identischen Rotationsraten vorlag. Sie demonstrieren aber ebenfalls klar, daß die durch die Rührwerkzeuge generierten Strömungsverhältnisse in derselben Apparatur unter verschiedenen Rotationsraten differieren. Ein Vergleich der Lösungsgeschwindigkeiten von Sauerstoff bei 100 und 200 rpm in der Paddle-Apparatur belegt diese Auffassung, denn mit Ausnahme der die Hydrodynamik beeinflussenden Rotationsraten waren sämtliche LSG-Parameter nahezu identisch (Fig. 13.6).

Fig. 13.6: Exemplarischer Vergleich zweier Lösungsgeschwindigkeits-Profile von Luftsauerstoff in der Paddle-Apparatur unter Rotationsraten von 100 und 200 rpm.



13.4.3 Apparente Lösungsgeschwindigkeits-Konstante

Zur Berechnung der apparenten Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten k wurden die Daten nach folgender Gleichung logarithmisch transformiert.

$$\ln(Cs - C_0) - \ln(Cs - Ct) = k \cdot t$$

Dabei wurde für die Startkonzentration (C_0) der zu Beginn des individuellen LSG-Tests tatsächlich vorliegende Sauerstoffgehalt des Mediums eingesetzt. Denn anders als dies sonst bei Auflösungs-Tests der Fall ist, herrschten in den einzelnen Gefäßen bereits vor Beginn der LSG-Tests jeweils unterschiedliche Ausgangskonzentrationen an Sauerstoff. Da man mithilfe der den Auflösungs-Experimenten vorausgehenden

Medien-Entgasung keine konstante Ausgangskonzentration an Sauerstoff justieren konnte, mußte auf diesem Wege eine individuelle Korrektur erfolgen. C_s repräsentiert die Sättigungskonzentration des Mediums, C_t ist die zum Zeitpunkt t im „bulk“ vorliegende Konzentration an Sauerstoff. Für die hieraus resultierenden Geradengleichungen wurden individuelle Parameterschätzungen für k nach folgendem Modell durchgeführt[175]:

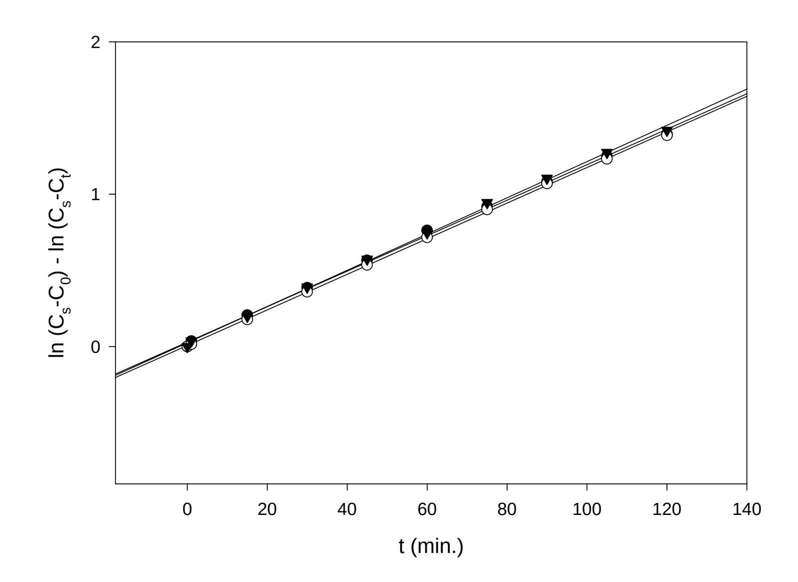
$$y = k \cdot t + Q$$

Mithilfe einer t-Test-Statistik wurde auf dem 95%-Signifikanzniveau geprüft, ob sich die Schätzwerte für k und Q von 0 unterscheiden. Die Nullhypothese konnte für alle Werte von k abgelehnt werden ($P<0.001$). Für Q konnte die Nullhypothese dagegen in keiner der Parameterschätzungen abgelehnt werden ($P>0.05$). Der Korrelationskoeffizient der linearen Regression war typischerweise $R^2>0.991$. Die Anzahl der in die einzelnen Regressionen einfließenden Daten war n=9 oder n=10. Drei[176] Parameterschätzer für k wurden zu einem Wert gemittelt (MW±SD). Zur Bestimmung der apparenten LSG-Konstante (k) wurden die experimentell ermittelten und logarithmisch transformierten Sauerstoff-Konzentrationen von jeweils drei unabhängigen LSG-Tests gegen die Zeit abgetragen. Die Steigungen der so erhaltenen Geraden repräsentieren die apparente LSG-Konstante k in ($min.^{-1}$). Exemplarisch werden die sich ergebenden Zusammenhänge bei 100 rpm für die Paddle- und die Basket-Apparatur abgebildet.

[175] Die Parameterschätzungen wurden mit den Programmen SigmaPlot (Version 3.0, Jandel Scientific, Erkrath) und SigmaStat (Version 2.0, Jandel Scientific, Erkrath) ausgeführt.

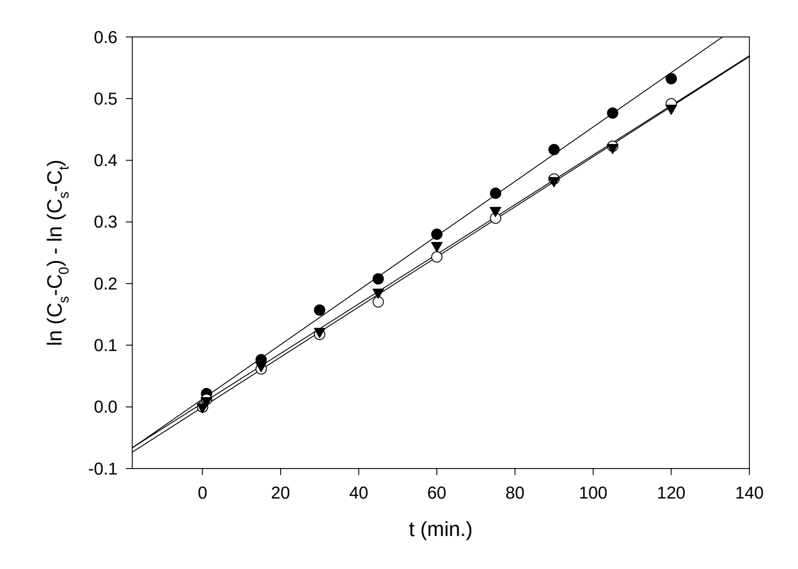
[176] Mit Ausnahme der Experimente ohne agitativen Einfluß („0 rpm“). Hier wurden sechs Parameterschätzer für k zu einem Wert gemittelt.

Fig. 13.7: Auftragung der logarithmisch transformierten Sauerstoff-Konzentrationen gegen die Zeit: Paddle-Apparatur bei 100 rpm. Die drei Geraden repräsentieren drei Experimente.



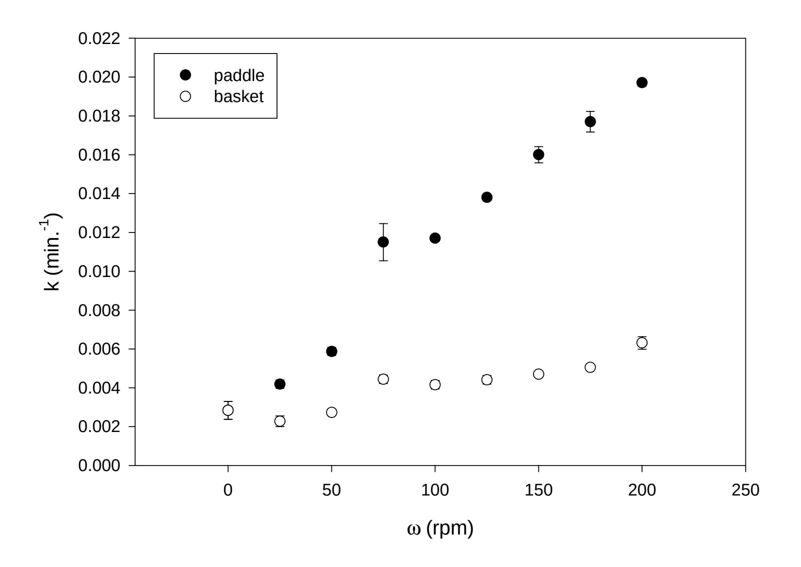
Die Auftragung der logarithmisch transformierten Sauerstoff-Konzentrationen gegen die Zeit ergab für die Paddle-Apparatur den geforderten linearen Zusammenhang. Exemplarisch dargestellt wurden die drei Experimente, die unter 100 rpm ausgeführt worden waren (Fig. 13.7-8).

Fig. 13.8: Auftragung der logarithmisch transformierten Sauerstoff-Konzentrationen gegen die Zeit: Basket-Apparatur bei 100 rpm. Die drei Geraden repräsentieren drei Experimente.



Der theoretisch geforderte lineare Zusammenhang bestand in allen Fällen in ausgezeichneter Weise. Unter Verwendung der Basket-Apparatur war die Reproduzierbarkeit der LSG-Bestimmungen jedoch im Allgemeinen etwas geringer. Die folgende Abbildung (Fig. 13.9) zeigt die auf diesem Wege gewonnenen (apparenten) Massentransferkonstanten (k) und demonstriert ihre Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω) in der Paddle- und in der Basket-Apparatur bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff.

Fig. 13.9: Abhängigkeit der apparenten Massentransferkonstanten (k) von der Rotationsrate (ω) in der Paddle- und der Basket-Apparatur beim Lösungsgeschwindigkeits-Test mit Luftsauerstoff (MW±SD).



Berechnung der hydrodynamischen Grenzschichtdicke δ_{HL}

Aus k kann nach der folgenden Beziehung

$$k = \frac{A \cdot D}{\delta_{HL} \cdot V}$$

die hydrodynamische Grenzschichtdicke δ_{HL} erhalten werden. Letztere hängt mit der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten k_i zusammen:

$$k_i = \frac{D}{\delta_{HL}}$$

oder

$$k_i = \frac{k \cdot V}{A}$$

13.4.4 Charakteristische Kenngrößen der LSG-Tests mit Luftsauerstoff

Durch die geschilderten Berechnungen gewinnt man aus den Meßdaten der Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff die nachfolgend tabellierten, charakteristischen Kenngrößen (Tab. 13.4-5).

Tab.13.4: Charakteristische Kenngrößen (MW±SD, n=3) der Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff in der Paddle-Apparatur.

ω (rpm)	**A** (cm^2)	**V** (cm^3)	**D** (cm^2/s)	**k** (1/min.)		**k_i** (cm/s)		**δ_{HL}** (µm)
				MW	SD	MW	SD	
0	85.6	900	2.99E-05	2.84E-03	4.62E-04	4.98E-04	8.09E-05	601
25	85.6	900	2.99E-05	4.19E-03	2.12E-04	7.34E-04	3.72E-05	408
50	85.6	900	2.99E-05	5.87E-03	2.12E-04	1.03E-03	3.72E-05	291
75	85.6	900	2.99E-05	1.15E-02	9.54E-04	2.02E-03	1.67E-04	148
100	85.6	900	2.99E-05	1.17E-02	1.53E-04	2.06E-03	2.68E-05	146
125	85.6	900	2.99E-05	1.38E-02	1.53E-04	2.42E-03	2.68E-05	123
150	86.1	900	2.99E-05	1.60E-02	4.16E-04	2.78E-03	7.25E-05	108
175	86.6	900	2.99E-05	1.77E-02	5.29E-04	3.07E-03	9.17E-05	98
200	88.0	900	2.99E-05	1.97E-02	1.73E-04	3.36E-03	2.95E-05	89

Legende

V ist das Volumen des LSG-Mediums, D der Diffusionskoeffizient von Sauerstoff in Wasser bei 37°C und ω die Rotationsgeschwindigkeit des Rührwerkes in (rpm=1/min.). A repräsentiert die exponierte Phasengrenzfläche, also die Wasseroberfläche. k und k_i charakterisieren die reinstoffapparente und die intrinsische Lösungsgeschwindigkeits-Konstante des Sauerstoffes. δ_{HL} beschreibt die resultierende hydrodynamische Grenzschicht.

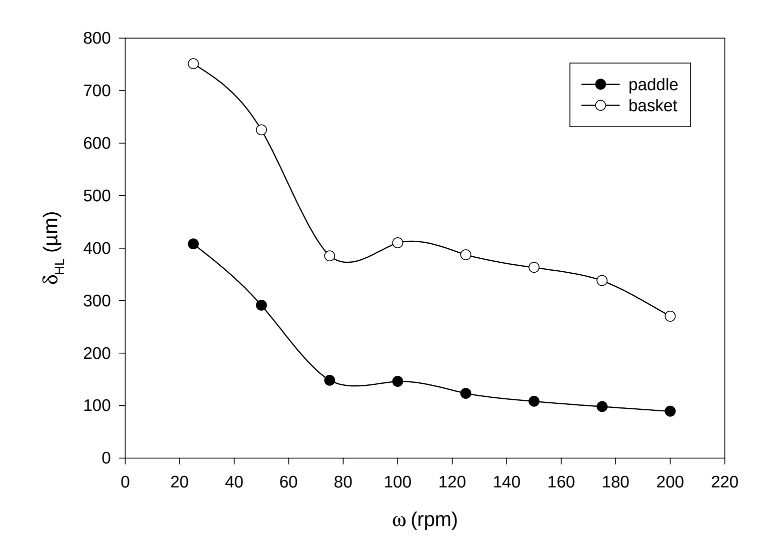
Die Werte für k und k_i repräsentieren die arithmetischen Mittel aus jeweils drei Lösungsgeschwindigkeits-Tests. Die in der Paddle-Apparatur bei Ausführung von LSG-Tests mit Luftsauerstoff erzielten hydrodynamischen Grenzschichten (δ_{HL}) bewegten sich in denselben Größenordnungen wie bei vergleichbaren Experimenten mit dem festen Arzneistoff Felodipin (Kap.IV.12).

Tab.13.5: Charakteristische Kenngrößen (MW±SD, n=3) der Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff in der Basket-Apparatur.

ω (rpm)	**A** (cm^2)	**V** (cm^3)	**D** (cm^2/s)	**k** (1/min.)		**k_i** (cm/s)		**δ_{HL}** (µm)
				MW	SD	MW	SD	
0	85.6	900	2.99E-05	2.84E-03	4.62E-04	4.98E-04	8.09E-05	601
25	85.6	900	2.99E-05	2.28E-03	2.76E-04	3.99E-04	4.83E-05	751
50	85.6	900	2.99E-05	2.73E-03	1.50E-04	4.79E-04	2.62E-05	625
75	85.6	900	2.99E-05	4.44E-03	2.19E-04	7.78E-04	3.84E-05	385
100	85.6	900	2.99E-05	4.16E-03	2.15E-04	7.30E-04	3.76E-05	410
125	85.6	900	2.99E-05	4.41E-03	2.23E-04	7.73E-04	3.90E-05	387
150	85.6	900	2.99E-05	4.70E-03	1.31E-04	8.24E-04	2.29E-05	363
175	85.6	900	2.99E-05	5.05E-03	9.07E-05	8.86E-04	1.59E-05	338
200	85.6	900	2.99E-05	6.31E-03	3.22E-04	1.11E-03	5.64E-05	270

Die intrinsischen Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten des Sauerstoffes (k_i) unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm beschreiben die Hydrodynamik der verwendeten LSG-Apparaturen. Die Datenpopulation (Mediane) der entsprechenden Konstanten in der Paddle-Apparatur (k_ip) unterschieden sich signifikant (Mann-Whitney-Rangsummen-Test, P=0.005) von der Datenpopulation der entsprechenden Konstanten in der Basket-Apparatur (k_ib). Die resultierenden hydrodynamischen Grenzschichten (Mediane, 386 µm und 134.5 µm) waren gleichfalls von substantiellem Unterschied (Mann-Whitney-Rangsummen-Test, P=0.005).

Fig. 13.10: Abhängigkeit der hydrodynamischen Grenzschicht δ_{HL} von der Rotationsrate (ω) des Paddle- oder Basket-Rührwerkes[177].



Unter 75 rpm trat ein klar erkennbarer Einbruch im Verlauf der hydrodynamischen Grenzschicht in Erscheinung. Die einfachen Standardabweichungen der Meßdaten für die Paddle-Apparatur waren hier außerdem am beträchtlichsten. Die UPE-Untersuchungen zeigten, daß unter Rotationsraten ab 75 rpm oberhalb des Paddles erstmals höhere Fluidgeschwindigkeiten erzielt werden als unterhalb (Kap.IV, Tab.11.8). Dies könnte die unerwarteten Meßdaten bei dieser Rotationsrate begründen. Da jedoch andererseits ein artifizieller Effekt durch experimentelle Unzulänglichkeiten nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, wurden die unter 75 rpm gewonnen Daten nicht für die nun folgenden Parameterschätzungen herangezogen.

[177] Die eingezeichneten Verbindungslinien zwischen den Meßpunkten dienen der besseren Visualisierung von Profilen. Sie repräsentieren weder Meßdaten noch Regressionsmodelle.

13.4.5 Intrinsische Massentransferkonstante und Rotationsrate

Mit zwei Regressions-Modellen wurde versucht, die Zusammenhänge von intrinsischer Massentransferkonstante k_i und Rotationsrate ω näher zu beleuchten.

Potentielles Regressions-Modell

Der Zusammenhang zwischen Rotationsgeschwindigkeit[178] (ω) und intrinsischer Lösungsgeschwindigkeits-Konstante (k_i in cm/s) des Sauerstoffes wurde für beide LSG-Apparaturen nach folgender Beziehung ermittelt (vgl. Abdou 1989):

$$k_i = a \cdot (\omega)^p$$

a und p sind modellabhängige Konstanten. Für sie wurden nach Regression[179] mit der angegebenen Gleichung folgende Werte gefunden:

Tab.13.6: Modellparameter der Regression für k_i: Potentielles Regressions-Modell

Parameter	paddle	basket
a	$5.74 \cdot 10^{-5}$	$6.86 \cdot 10^{-5}$
p	0.77	0.51
RSD von a (%)	47.6	111.5
RSD von p (%)	12.3	44.5
R^2	0.9733	0.7627

Der Wert des Exponenten für p war im Falle der LSG-Tests mit der Paddle-Apparatur größer als bei Gebrauch der Basket-Apparatur. Unter Zugrundelegung des potentiellen Regressions-Modelles ergibt sich daraus erwartungsgemäß, daß die Auflösung von Luftsauerstoff bei Gebrauch der Paddle-Apparatur *rascher* verläuft als in Anwendung der Basket-Apparatur. Die Einarbeitung des Luftsauerstoffs geschieht an der

[178] ω in rpm = revolutions per minute (1/min.)

[179] Die Parameterschätzungen wurden mit den Programmen SigmaPlot (Version 3.0, Jandel Scientific, Erkrath) und SigmaStat (Version 2.0, Jandel Scientific, Erkrath) ausgeführt.

Wasseroberfläche. Diese wird durch das Paddle stärker in Bewegung versetzt und damit „verwirbelt“. Das zeigt sich an den Exponenten für (ω) mit p=0.77 für die Paddle-Apparatur und p=0.51 im Falle der Basket-Apparatur. Allerdings ist der korrelative Zusammenhang mit R^2=0.76 für die Basket-Apparatur recht unbefriedigend. Aus diesem Grunde wurde ein lineares Regressions-Modell getestet.

Lineares Regressions-Modell

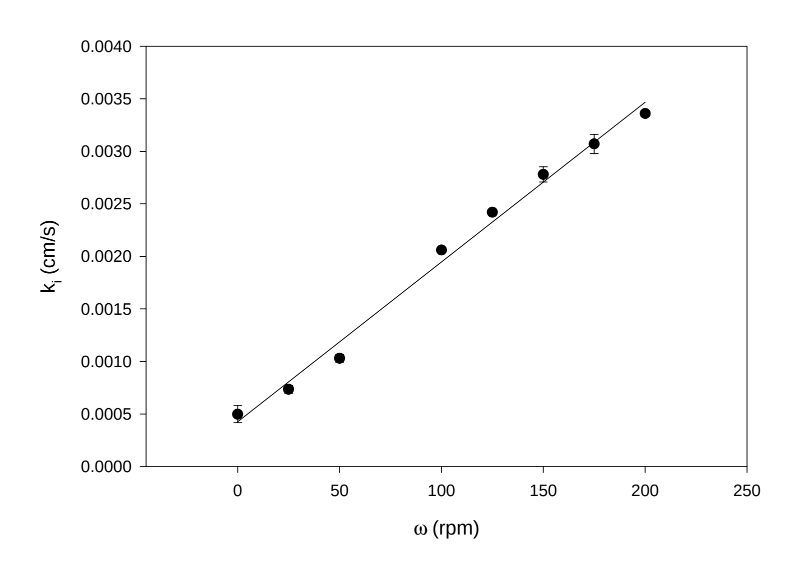
$$k_i = a \cdot \omega + b$$

Tab.13.7: Modellparameter der Regression für k_i: Lineares Regressions-Modell

Parameter	paddle	basket
a	$1.52*10^{-5}$	$3.16*10^{-6}$
b	$4.25*10^{-4}$	$3.86*10^{-4}$
RSD von a (%)	3.8	12.5
RSD von b (%)	16.7	12.7
R^2	0.9914	0.9144

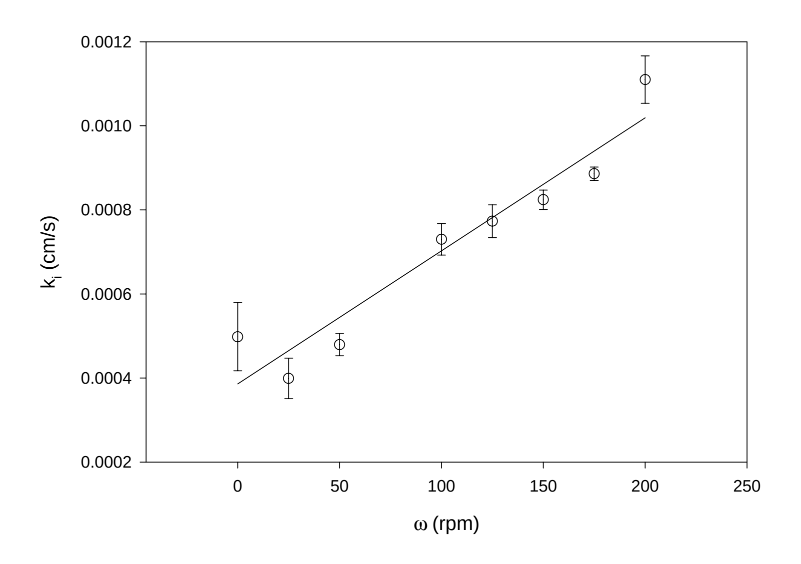
Die Residuenplots ließen bei beiden Regressions-Modellen kein regelmäßiges Muster erkennen. Im Gegensatz zum exponentiellen Regressions-Modell führt das lineare jedoch insgesamt zu Parameterschätzungen mit kleineren Variationskoeffizienten (relative Standardabweichung, RSD) für die ermittelten Schätzwerte. Ihm wurde daher der Vorzug gegeben. Die nachfolgenden Abbildungen (Fig. 13.11-12) reflektieren die Abhängigkeit der intrinsischen Massentransferkonstanten (k_i) von der justierten Rotationsrate (ω).

Fig. 13.11: Abhängigkeit der intrinsischen Massentransferkonstanten (k_i) von der Rotationsrate (ω) des Paddles beim Lösungsgeschwindigkeits-Test mit Luftsauerstoff (MW±SD).



Bei Betrachtung der Zusammenhänge von intrinsischer Massentransfer-Konstante und Rotationsrate scheint eine lineare Korrelation beider Größen für die Paddle-Apparatur zu bestehen (Fig. 13.11). Dieser Befund spräche unter den gegebenen Bedingungen für einen turbulenten Massentransfer-Mechanismus bei der Einarbeitung von Luftsauerstoff in Wasser. Das wäre verständlich, denn die Wasser*oberfläche* scheint, zumindest bei höheren Rotationsraten, ebenfalls turbulent zu sein (s.u. die Berechnungen zu den Reynolds-Zahlen der Außenströmungen, 13.4.8). Da Luftsauerstoff in Wasser unter den gegebenen Bedingungen selbstverständlich auch ohne den agitativen Einfluß der Rührwerkzeuge (0 rpm) aufgelöst wird („diffusive Wiedersättigung“) gehen die Ausgleichsgeraden nicht durch Ursprung.

Fig. 13.12: Abhängigkeit der intrinsischen Massentransferkonstanten (k_i) von der Rotationsrate (ω) des Baskets beim Lösungsgeschwindigkeits-Test mit Luftsauerstoff (MW±SD).



Da der Eintritt des Luftsauerstoffes in das LSG-Medium und damit seine Auflösung an der Wasseroberfläche stattfand kann bei vorliegendem Zusammenhang von Rotationsrate und intrinsischer Massentransferkonstante vermutet werden, daß das Medium unter Rotationsraten erst ab etwa 100 rpm *unmittelbar an der Wasseroberfläche* der Drehbewegung folgte und auch die Phasengrenzfläche vollständig von der Rotation des Baskets erfaßt wurde (Fig. 13.12). Man kann daher in der Basket-Apparatur zwei Rotations-Bereiche unterscheiden: Oberhalb und unterhalb von etwa 100 bis 125 rpm. Dieser Übergang kommt auch in den Reynolds-Zahlen zum Ausdruck (vgl. 13.4.6).

13.4.6 Apparative Hydrodynamik

Wird die Rotationsrate des betreffenden Rührwerkes gesteigert, so erhöhen sich die Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten. Die Steigungen der Ausgleichsgeraden stellen ein Maß für diesen Zusammenhang und damit für den von der apparativen Hydrodynamik abhängigen Massentransfer dar. Die Werte der Steigungen dieser Ausgleichsgeraden von Paddle- und Basket-Apparatur standen im Verhältnis 5 zu 1. Die UPE-Methode ergab dagegen ein Verhältnis der (lateral gemessenen) Fluidgeschwindigkeiten von Paddle- und Basket-Apparatur von 8 zu 1. Die Massentransfer-Raten bei Durchführung der LSG-Tests mit Luftsauerstoff stiegen also nicht in demselben Ausmaß wie die Fluidgeschwindigkeiten der Medien. Ein Grund dafür könnte sein, daß die Auswirkungen der rührwerkbedingten Fluidrotation an der Wasser*oberfläche* in der Basket-Apparatur erst bei höheren Rotationsraten (ab etwa 100 rpm) vollständig zur Geltung kommen und sich erst unter diesen Kautelen in einem oberflächenlokalisierten LSG-Prozeß entfalten. Für einen Auflösungsprozeß an der *Oberfläche* der rotierenden LSG-Medien müßten dann zwei hydrodynamische Zonen differenziert werden: Oberhalb und unterhalb von etwa 100 rpm. Außerdem wird eine Arzneiform bei LSG-Tests mit der Basket-Apparatur üblicherweise in den Innenraum des Baskets verbracht werden. Es ist anzunehmen, daß die dort herrschende Hydrodynamik sich von derjenigen außerhalb des rotierenden Zylinders unterscheidet und ein eigenes, weitgehend geschlossenes hydrodynamisches System bildet. Zusätzlich könnte der Maschendraht des Baskets zu Abrasionseffekten an bestimmten Arzneiformen führen. So könnten etwa Filmüberzüge von Tabletten auch mechanisch beansprucht werden.

Verhältnis der Konstanten (k_i)

Bildet man das Verhältnis der Konstanten (k_i) für die Paddle-Apparatur (k_ip) und die Basket-Apparatur (k_ib), also k_ip/k_ib, so demonstrieren diese Quotienten-Relationen folgendes (Tab.13.8): Die beiden Apparaturen divergieren bei Zunahme der Rotationsrate immer stärker. Die Fähigkeit des Paddles, die Wasseroberfläche zu „turbulieren" und damit an der Phasengrenzfläche zwischen Solvens und Solvendum

Gas einzuarbeiten, steigt in größerem Maße als bei Gebrauch des Baskets. Bei 175 rpm wird mit 3.5 zu 1 ein Maximum in der Paddle-Apparatur erreicht[180]. Hier ist der Massentransfer in Relation maximal. Das jedoch kann nicht vornehmlich an der Entstehung eines Soges liegen, da die Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten um die hierdurch verursachte Oberflächenzunahme korrigiert worden waren.

Tab.13.8: Verhältnis der Konstanten (k_i) bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff in der Paddle-Apparatur ($k_i p$) und der Basket-Apparatur ($k_i b$)

ω (rpm)	**$k_i p$** (cm/s)	**$k_i b$** (cm/s)	**$k_i p$ / $k_i b$**
0	4.98E-04	4.98E-04	1.0
25	7.34E-04	3.99E-04	1.8
50	1.03E-03	4.79E-04	2.2
75	2.02E-03	7.78E-04	2.6
100	2.06E-03	7.30E-04	2.8
125	2.42E-03	7.73E-04	3.1
150	2.78E-03	8.24E-04	3.4
175	3.07E-03	8.86E-04	3.5
200	3.36E-03	1.11E-03	3.0

Es liegt nahe, daß sich die Wasseroberfläche in der Paddle-Apparatur unter ca. 175 rpm am stärksten „kräuselt". Dieser Befund ist ein weiterer Hinweis auf eine Veränderung des hydrodynamischen Systems gerade bei dieser Rotationsrate. Das Phänomen wurde bereits mit dem Ultraschall-Puls-Echo-Verfahren beobachtet (11.3). Dort wurde es mit dem Begriff der „Oszillation" umschrieben. Diese machte sich durch „Vibrationen" der Wasseroberfläche bemerkbar. Es scheint also auch hier, als existiere im Rotationsgebiet von etwa 160 bis 185 rpm in der Paddle-Apparatur ein hydrodynamisches Übergangsgebiet mit einer sich verändernden Strömungsmechanik.

[180] Auch die hydrodynamischen Grenzschichten weisen dort die größte Differenz auf.

„Oberflächenspezifische" Lösungsgeschwindigkeit

Die folgende Tabelle verdeutlicht, daß die hydrodynamische Situation unter 25 rpm in der Paddle-Apparatur mit ($5.3*10^{-6}$ $mg*cm^{-2}*s^{-1}$) etwa einer Hydrodynamik von 100 bis 125 rpm in der Basket-Apparatur entspricht. Diese Aussage gilt zunächst nur für die „Oberflächenwirkung" der Rührsysteme, also für die Auswirkungen der Rührsysteme auf den Turbulenzgrad an der Phasengrenzfläche von LSG-Medium und gasförmigem Solvendum.

Tab.13.9: „Oberflächenspezifische" Lösungsgeschwindigkeiten des Luftsauerstoffes unter verschiedenen Rotationsraten (ω) in der Paddle- und der Basket-Apparatur.

	paddle	**basket**
ω	**k_i*C_s**	**k_i*C_s**
(rpm)	($mg*cm^{-2}*s^{-1}$)	($mg*cm^{-2}*s^{-1}$)
0	3.56E-06	3.56E-06
25	5.25E-06	2.85E-06
50	7.36E-06	3.42E-06
75	1.44E-05	5.56E-06
100	1.47E-05	5.22E-06
125	1.73E-05	5.53E-06
150	1.99E-05	5.89E-06
175	2.20E-05	6.33E-06
200	2.40E-05	7.94E-06

Ein Vergleich mit den Fluidgeschwindigkeits-Daten der UPE-Methode aus oberflächennahen lateralen Meßpositionen bestätigt dieses Ergebnis (vgl. Kap. IV.11.3). Bei 900 ml wurde an der oberflächennahen Position S3 für die Paddle-Apparatur bei 25 rpm eine Fluidgeschwindigkeit von 1.74 cm/s gemessen. Diesem Wert korrespondierte eine Fluidgeschwindigkeit von 1.71 cm/s unter 100 rpm in der Basket-Apparatur. Bei 500 ml wurde an der hierbei oberflächennahen Position S2 für die Paddle-Apparatur bei 25 rpm eine Fluidgeschwindigkeit von 3.56 cm/s gemessen. Diesem Wert korrespondierte eine Fluidgeschwindigkeit von 3.45 cm/s unter 125 rpm in der Basket-Apparatur.

13.4.7 Arzneistoffunabhängige Hydrodynamik

Normative Korrektur der Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten

Um einen Vergleich der Auflösung des Felodipins mit der Auflösung des Luftsauerstoffes unter anderen Löslichkeitsbedingungen zu ermöglichen, wurden die Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten um die tatsächliche Sättigungslöslichkeit im Medium korrigiert. Absicht war, die Löslichkeitsbedingungen in der Paddle-Apparatur unter Verwendung von Luftsauerstoff als Solvendum mit den hier gewonnenen Resultaten zu vergleichen. Da Sauerstoff mit C_s=7.15 µg/ml eine von Felodipin (C_s=17.65 µg/ml) verschiedene Sättigungslöslichkeit besitzt, mußten die Konstanten um dieselbe korrigiert werden[181].

Tab.13.10: Normierte Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten des Luftsauerstoffes in der Paddle-Apparatur unter verschiedenen Rotationsraten ω.

ω (rpm)	**k/C_s** ($cm^3*min^{-1}*µg^{-1}$)	**k_i/C_s** ($cm^4*s^{-1}*µg^{-1}$)	**$k_i(O_2)=k_i/(C_s*D)$** ($cm^2*µg^{-1}$)
0	3.97E-04	6.97E-05	2.3
25	5.86E-04	1.03E-04	3.4
50	8.21E-04	1.44E-04	4.8
75	1.61E-03	2.83E-04	9.5
100	1.64E-03	2.88E-04	9.6
125	1.93E-03	3.38E-04	11.3
150	2.24E-03	3.89E-04	13.0
175	2.48E-03	4.29E-04	14.4
200	2.76E-03	4.70E-04	15.7

Fazit: Die Werte der um C_s und D korrigierten LSG-Konstanten k_i von Sauerstoff, $k_i(O_2)$, bewegen sich zwischen den entsprechenden Werten des grob-kristallinen $k_i(F_c)$ und des mikronisierten $k_i(F_m)$ Felodipins (vgl. Tab.12.8). Dabei war $k_i(F_c) \approx 2* k_i(O_2)$.

[181] vgl. die Ausführungen zur korngrößenabängigen LSG von Felodipin (12.3).

Arzneistoffunabhängige Hydrodynamik der Paddle-Apparatur

Die Hydrodynamik der Paddle-Apparatur soll unabhängig von den spezifischen Eigenschaften eines Arzneistoffes wie Sauerstoff oder Felodipin charakterisiert werden. Hierzu ist die Bildung einer vom Solvendum unabhängigen gerätespezifischen „Kennzahl der Hydrodynamik (KdH)" erforderlich. Sie soll für die Paddle-Apparatur mit KdH_P bezeichnet werden.

Tab.13.11: Vergleich der Kennzahlen der Paddle-Hydrodynamik (KdH_P) bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit mikronisiertem (m) und grob-kristallinem (c) Felodipin KdH_P (F) einerseits, mit der Kennzahl von Luftsauerstoff KdH_P (O2) in der Paddle-Apparatur unter verschiedenen Rotationsraten ω andererseits.

ω (rpm)	**KdH_P (F)** ($cm^4 * \mu g^{-1}$)	**KdH_P (O_2)** ($cm^4 * \mu g^{-1}$)	**KdH_P (O_2) / KdH_P (F)**
(m)			
50	8.27E+04	2.11E+04	0.3
100	1.22E+05	4.20E+04	0.3
150	1.43E+05	5.74E+04	0.4
(c)			
50	1.61E+04	2.11E+04	1.3
100	2.13E+04	4.20E+04	2.0
150	3.99E+04	5.74E+04	1.4

Diese Kennzahl muß eine Korrektur um den Diffusionskoeffizienten und die Sättigungslöslichkeit beinhalten. Da die tatsächlich an das Lösungsmittel exponierte Oberfläche (A) aufgrund von potentiellen Benetzungs- oder Agglomerationsproblemen bei Verwendung von Arzneistoff-Pulvern nicht a priori bekannt ist, wurde nicht um diesen Parameter korrigiert. Es sei:

$$KdH_P = \frac{k \cdot V}{C_s \cdot D}$$

mit der Einheit ($cm^4/\mu g$). Der Kennzahl der Hydrodynamik (KdH) kommt zunächst keine „reale" physikalische Bedeutung zu. Sie gestattet jedoch einen direkten

Vergleich der hydrodynamischen Situationen der LSG-Tests mit Sauerstoff und Felodipin (oder weiteren Arzneistoffen) bei Verwendung derselben Auflösungs-Apparatur. Ein Quotient nahe dem Wert 1 demonstriert gleichartige Hydrodynamik. Insbesondere bei LSG-Tests mit grob-kristallinem Material herrschte bei Quotienten von 1.3 bis 2.0 ausgezeichnete Übereinstimmung der KdH_p-Werte.

Fazit: Das gasförmige Solvendum „Luftsauerstoff“ und das solide Solvendum „Felodipin“ erfahren in derselben LSG-Apparatur auch (beinahe) dieselbe Hydrodynamik. Die Hydrodynamik diskriminiert nicht die unterschiedlichen Aggregatszustände der zur Auflösung gelangenden Arzneistoffe.

13.4.8 Reynolds-Zahl der Strömung

Nach Kenntnis der Strömungsgeschwindigkeiten des rotierenden Fluides (U_A) ist es möglich zu fragen, welche Dimensionen die Reynolds-Zahlen der Strömung in der Paddle- und der Basket-Apparatur erreichen. Nach dem Kombinations-Modell (Kap.II.5.2) ist der Reynolds-Term gegeben durch:

$$Re = \frac{U_A \cdot L}{\nu}$$

Die bezogene Lauflänge L entspricht bei einem rotierenden Körper (vgl. „rotating disc“) dem Radius der Grenz- oder Kontaktfläche zwischen Solvendum und Solvens. Im Falle eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff ist dies der Radius der Wasseroberfläche, entspricht also dem Radius des LSG-Gefäßes. Dieser beträgt 5.2 cm. Die kinematische Viskosität beträgt in Wasser (37 °C) ν = 6.97E-03 cm^2/s. Mit diesen Werten lassen sich folgende Reynolds-Zahlen bestimmen (Tab. 13.12):

Tab.13.12: Reynolds-Zahlen (Re) der Strömungen eines rotierenden LSG-Mediums in Abhängigkeit von der Rotationsrate (ω), der Position (S2 bis S4) und dem Füllungsvolumen des LSG-Gefäßes in Anwendung der Paddle- und der Basket-Apparatur.

	Paddle			**Basket**		
ω	**Re**			**Re**		
(rpm)	**500 ml,** S2	**900 ml,** S2	**1000 ml,** S4	**500 ml,** S2	**900 ml,** S2	**1000 ml,** S4
25	2657	2292	2298	*447*	*484*	*231*
50	7248	5629	6138	*874*	*477*	*395*
75	11145	9113	9453	*1469*	*912*	*792*
100	15330	12545	12944	2054	*1311*	*1114*
125	19169	16038	16708	2570	1788	*1491*
150	23070	19681	20160	3232	2258	1818
175	27075	23371	23718	3890	2672	2198
200	31025	27238	27005	4541	3305	2563

Die unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm in der Paddle-Apparatur erreichbaren Reynolds-Zahlen (Re) der Strömungen eines rotierenden LSG-Mediums reichen von Re=2292 bis Re=31025. Die entsprechenden Reynolds-Zahlen der Basket-Apparatur erreichen Größenordnungen von Re=231 bis Re=4541. Zunächst wurde damit jedoch keine Aussage über die an der *Oberfläche* eines Solvendums herrschenden Strömungsverhältnisse getroffen. Bei einer Betrachtung des hydrodynamischen Gesamtsystems im Rahmen eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests müssen die dort erreichten Reynolds-Zahlen grundsätzlich von den in der Außenströmung herrschenden differenziert werden. Bei den hier vorgestellten LSG-Tests mit Luftsauerstoff handelt es sich insoweit aber um einen Spezialfall, als die Phasengrenzfläche (Wasseroberfläche), an der die Auflösung prozessiert wird, denselben Radius besitzt wie das gesamte LSG-Gefäß. Unter Rotationsraten und Strömungsbedingungen, bei denen die Flüssigkeit auch an der Wasseroberfläche nahezu vollständig mitgeführt wird (Paddle-Apparatur ab etwa 50 rpm), können deshalb die Reynolds-Zahlen an der Phasengrenzfläche (Reynolds-Zahl an der Oberfläche des Solvendums) mit denen der Außenströmung identifiziert werden. Dieser Befund gestattet nun über die Reynolds-Zahlen einen Vergleich der Hydrodynamik eines fest-flüssigen Auflösungs-Systems unter Verwendung von

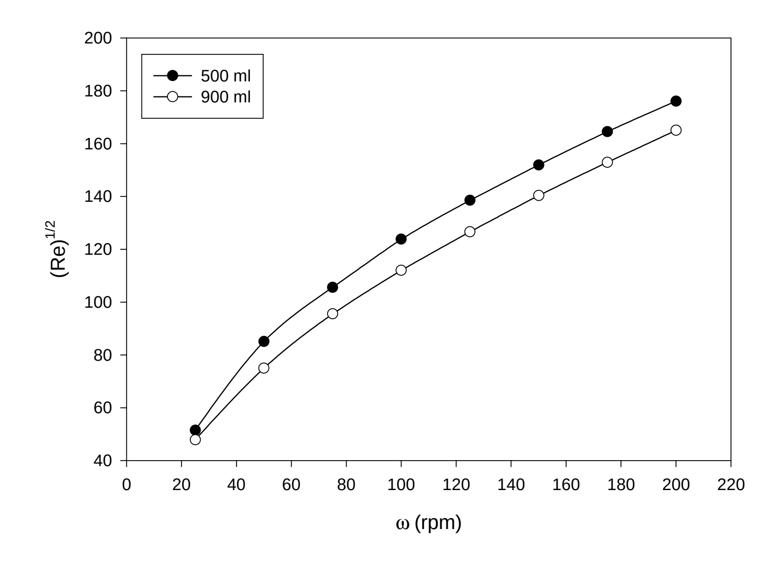
Felodipin-Partikeln mit einem gasförmig-flüssigen Auflösungs-System unter Verwendung von Luftsauerstoff.

Vergleich hydrodynamischer Auflösungs-Systeme

Die für die grob-kristallinen Felodipin-Partikel in der Paddle-Apparatur unter Rotationsraten von 50, 100 und 150 rpm kalkulierten Reynolds-Zahlen waren mit Werten von 25.5 bis 89.3 wesentlich kleiner als die entsprechenden Reynolds-Werte für die Auflösung von Sauerstoff (5629 bis 19681). Unter allen drei Rotationsraten waren die Reynolds-Zahlen bei der Auflösung von Sauerstoff genau 220 mal größer. Dieser Wert verkörpert exakt den Größenunterschied in den bezogenen Lauflängen (L) der Felodipin-Partikeloberflächen einerseits und dem Radius der Wasseroberfläche andererseits. Da die Reynolds-Zahlen an Phasengrenzflächen von den bezogenen Lauflängen (L) abhängen, werden die absoluten Dimensionen solcher Reynolds-Zahlen an Arzneistoff-Partikeln regelmäßig kleiner sein als diejenigen der Außenströmung in einem Auflösungs-Gefäß. Dennoch können bei entsprechender Oberflächenrauhigkeit und Partikelgröße auch hier turbulente Strömungszustände erreicht werden[182]. Die erreichbaren Reynolds-Zahlen hängen u.a. vom Füllungsgrad der verwendeten Gefäße ab (Fig. 13.13). Bei Rotationsraten von etwa (75 bis) 100 rpm steigt der sog. „Reynolds-Term“, also die Quadratwurzel der Reynolds-Zahl, nahezu linear mit der Rotationsrate.

[182] vgl. die Ausführungen zur turbulenten Grenzschicht bei Rauhigkeiten der Partikeloberflächen, Kap. II.4.3.5

Fig. 13.13: Reynolds-Term des Kombinations-Modells bei der Paddle-Apparatur unter verschiedenen Rotationsraten (ω) und bei zwei Füllungszuständen der LSG-Gefäße.



13.4.9 Kriterium turbulenter Film- oder Grenzschicht

Levich (1962, Kap. 12, §§ 131, 136) unterschied anhand der Reynolds-Gruppen des hydrodynamischen Systems im Falle der Auflösung eines Gases in einer Flüssigkeit bei Annahme eines „Film-Modelles“, also unter Bedingungen, wie sie auch den hier gegebenen entsprachen, drei verschiedene Strömungszustände. Bei Reynolds-Zahlen von Re=20 bis 30 geht Levich von einem „viscous flow regime“ mit einer konstanten Dicke der Film- oder Grenzschicht aus. Unter Werten von Re>30 bis etwa Re=50 tritt das sog. „wave regime“ in Erscheinung. In diesem Strömungszustand ist die auftretende Wellenbewegung des Fluides der Bewegung des Flüssigkeitsfilmes überlagert. Ab Reynolds-Zahlen oberhalb von Re≈1500 schließlich wird der laminare Strömungszustand durch turbulente Strömungsformen ersetzt. Der Flüssigkeitsfilm an

der Wasseroberfläche und damit in unserem Falle auch die hydrodynamischen Grenzschichten würden turbulent. Die vorgenannten Kriterien sollen nun zur Beurteilung der Strömungsverhältnisse an der Phasengrenzfläche (also in unmittelbarer Nähe der Wasseroberfläche) herangezogen werden: Die an den Phasengrenzflächen erzeugten Film- oder Grenzschichten waren bei den ausgeführten LSG-Tests mit Luftsauerstoff in der Paddle-Apparatur unter allen Rotationsraten turbulenter Art. Es wurden Reynolds-Zahlen von Re=2292 bis Re=27238 generiert. In der Basket-Apparatur hingegen wurden die LSG-Tests in zwei unterschiedlichen Rotationsbereichen (und Strömungszuständen) absolviert. Experimente bei Rotationsraten unterhalb von 125 rpm erzeugten hier mit Re=1311 (z.B. bei 100 rpm) vermutlich (gerade noch) laminare Grenzschichten und infolgedessen verlief auch der Massentransfer bei der Auflösung von Sauerstoff in Wasser annähernd laminar. Bei Rotationsraten von 125 rpm mit Re=1788 (oder bei größeren Rotationsraten) änderte sich der Mechanismus des Massentransfers unter Ausbildung turbulenter Film- oder Grenzschichten in den Flüssigkeitsoberflächen.

Fazit: Die unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm in der Paddle- und Basket-Apparatur erreichbaren Reynolds-Zahlen der Strömungen eines rotierenden LSG-Mediums bewegen sich über einen großen Bereich. Sie legen nahe, daß die Strömungsverhältnisse sowohl laminare als auch turbulente Zustände erreichen können.

13.4.10 Empirische und modelltheoretische Grenzschichten für Sauerstoff

Adaption des Kombinations-Modells

Im folgenden soll ein Vergleich der experimentell bestimmten hydrodynamischen Grenzschichten δ_{HL} mit den durch Verwendung des Kombinations-Modells (vgl. Kap.II.5.2) errechneten angestrengt werden. Die intrinsische Lösungsgeschwindigkeits-Konstante (k_i) des Sauerstoffs unter verschiedenen Rotationsraten läßt sich nach folgender Beziehung berechnen, wenn für die bezogene Lauflänge L näherungsweise der Radius der LSG-Gefäße in Ansatz gebracht wird:

$$k_i = 0.385 \cdot \frac{D}{L} \cdot (Sc)^{\frac{1}{3}} \cdot (Re)^{\frac{1}{2}}$$

oder aus:

$$\frac{k_i \cdot \delta_{HL}}{D} = 0.385 \cdot \frac{\delta_{HL}}{L} \cdot \left(\frac{\nu}{D}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot \left(\frac{U_A \cdot L}{\nu}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Die hydrodynamische Grenzschicht δ_{HL} steht mit k_i in Relation und es resultiert:

$$\delta_{HL} = \frac{D}{k_i}$$

Die Kalkulationen wurden mit dem Diffusionskoeffizienten von Sauerstoff in Wasser bei 37°C ausgeführt (D=29.92E-06 cm^2/s). Die kinematische Viskosität wurde mit ν=6.97E-03 cm^2/s in Ansatz gebracht. Die zur Berechnung verwendeten Fluidgeschwindigkeiten (U_A) sind tabelliert (Tab. 13.13-14). Die mithilfe des Kombinations-Modells errechneten hydrodynamischen Grenzschichten für die Paddle-Apparatur stehen in ausgezeichneter Übereinstimmung mit den empirisch gewonnen Daten. Bei höheren Rührgeschwindigkeiten (> 75 rpm) divergieren die Daten aus Experiment und Theorie etwas stärker, insgesamt jedoch nur geringfügig. Ursache könnten die bereits erwähnten Oberflächenturbulenzen („Oszillationen“, „kräuseln“ der Wasseroberfläche) sein, die durch die Theorie der konvektiven Diffusion (Levich 1962) in der hier gewählten Form nur unzureichend beschrieben werden.

Tab.13.13: Theoretische Massentransferkonstanten (k_i) und hydrodynamische Grenzschichten (δ_{HL}) eines simulierten Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff in der Paddle-Apparatur. Kalkulation der systemcharakteristischen Strömungsparameter Sc , Re und Pe.

ω (rpm)	U_A (cm/s)	L (cm)	Sc	Re	Pe	k_i (cm/s)	δ_{HL} (µm)
25	3.07	5.2	233	2290	5.34E+05	6.52E-04	459
50	7.54	5.2	233	5630	1.31E+06	1.02E-03	293
75	12.21	5.2	233	9110	2.12E+06	1.30E-03	230
100	16.82	5.2	233	12600	2.92E+06	1.53E-03	196
125	21.50	5.2	233	16000	3.74E+06	1.73E-03	173
150	26.37	5.2	233	19700	4.58E+06	1.91E-03	156
175	31.33	5.2	233	23400	5.45E+06	2.08E-03	144
200	36.52	5.2	233	27200	6.35E+06	2.25E-03	133

Legende

U_A repräsentiert die Strömungsgeschwindigkeit des Mediums an der Position S2 des Auflösungsgefäßes (vgl. UPE-Methode). ω ist die Rotationsgeschwindigkeit des Rührwerkes in (rpm=1/min.). k_i charakterisiert die intrinsische Lösungsgeschwindigkeits-Konstante des Sauerstoffs. δ_{HL} beschreibt die resultierende hydrodynamische Grenzschicht. Diese Grenzschicht bildet sich an der Kontaktfläche von Solvens und Solvendum, also an der Wasseroberfläche aus. L, die „bezogene Lauflänge“, steht hier für den Gefäßradius, Sc und Re charakterisieren die Schmidt- bzw. die Reynolds-Zahl des hydrodynamischen Systems. Die Peclet-Zahl (Pe) ist das Produkt aus Schmidt- und Reynolds-Zahl.

Das Kombinations-Modell basiert auf der „convective diffusion theory“ von Levich (1944, 1962). Diese Theorie geht prinzipiell von der Annahme aus, daß die Lösungsgeschwindigkeit durch die Strömungsverhältnisse bestimmt wird, also durch den konvektiven Transport von Masse limitiert ist. Der Massentransfer sollte transportkontrolliert vonstatten gehen. Da wir es im Falle der Einarbeitung von Luftsauerstoff mit der Auflösung eines Gases zu tun haben, mußte beispielsweise keine Gitterenergie zur Isolation der Solvendum-Moleküle aufgewendet werden. Zudem war die Phasengrenzfläche in den Experimenten tatsächlich, wie von der Gleichung nach Noyes, Whitney, Nernst und Brunner postuliert, eine temporale Konstante. Probleme mit der Agglomeration oder Sedimentation von Solvendum-Partikeln, wie sie in Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit dem Arzneistoff Felodipin

beobachtet worden waren, traten bei den präsentierten Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff nicht in Erscheinung. All dies mag die exzellente Konkordanz von Theorie und Experiment begründen.

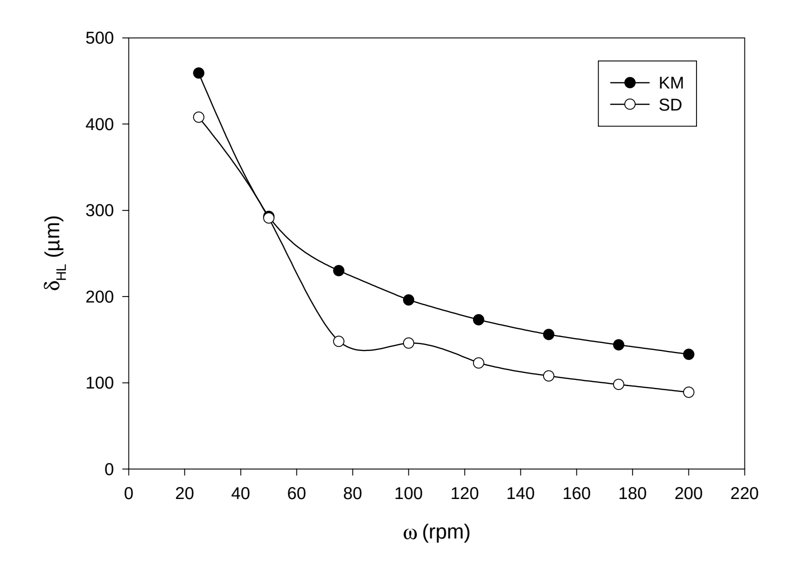
Tab.13.14: Theoretische Massentransferkonstanten (k_i) und hydrodynamische Grenzschichten (δ_{HL}) eines simulierten Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff in der Basket-Apparatur. Kalkulation der systemcharakteristischen Strömungsparameter Sc , Re und Pe.

ω (rpm)	U_A (cm/s)	L (cm)	Sc	Re	Pe	k_i (cm/s)	δ_{HL} (µm)
25	0.65	5.2	233	485	1.13E+05	3.00E-04	997
50	0.64	5.2	233	478	1.11E+05	2.98E-04	1005
75	1.22	5.2	233	910	2.12E+05	4.11E-04	728
100	1.76	5.2	233	1310	3.06E+05	4.94E-04	606
125	2.4	5.2	233	1790	4.17E+05	5.77E-04	519
150	3.03	5.2	233	2260	5.27E+05	6.48E-04	462
175	3.58	5.2	233	2670	6.22E+05	7.04E-04	425
200	4.43	5.2	233	3310	7.70E+05	7.84E-04	382

Die mithilfe des Kombinations-Modells errechneten hydrodynamischen Grenzschichten für die Basket-Apparatur betragen etwa das Zweifache der empirisch gewonnenen Werte. Obgleich bei der Ableitung des Kombinations-Modells kein Anspruch auf eine Anwendbarkeit bei der Basket-Apparatur erhoben worden war ist die Divergenz von Theorie und Experiment also auch hier nicht gravierend.

Fazit: Das Kombinations-Modell scheint überall dort zur Berechnung der hydrodynamischen Grenzschichten und damit der Lösungsgeschwindigkeiten anwendbar zu sein, wo ein Rührwerkzeug in der Lage ist, das LSG-Medium möglichst vollständig in einer Kreisbewegung mitzuführen, um so eine reproduzierbare Anströmgeschwindigkeit des Solvens an ein Solvendum zu garantieren.

Fig. 13.14: Vergleich der empirischen Relation von hydrodynamischer Grenzschicht δ_{HL} und Rotationsrate (ω) bei LSG-Tests mit Luftsauerstoff in der Paddle-Apparatur (Sauerstoff-Dissolution-Methode, SD) und der prognostizierten Relation nach dem Kombinations-Modell (KM)[183].



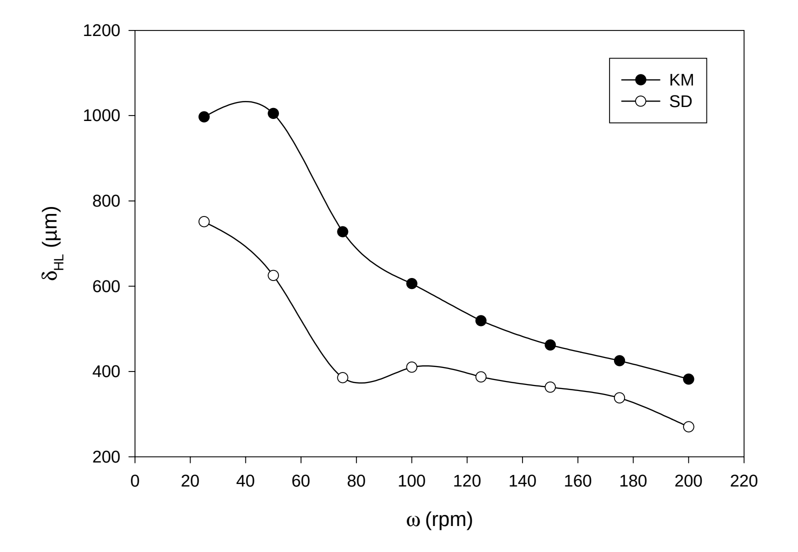
Konvektionslimitierte LSG von Sauerstoff

Beim Einarbeiten von Luftsauerstoff in Wasser finden auch chemische Umsetzungen statt. Chemische Reaktionen aber sind üblicherweise mit einem Energieumsatz verbunden. Nur bei der Auflösung von inerten Edelgasen in Wasser wäre die Lösungsgeschwindigkeit ausschließlich transportkontrolliert. Der energetische Anteil am gesamten Massentransfer, also der Beitrag der Reaktions-Konstante k_R zu k_i (vgl. Kap. II.3.1), scheint jedoch im Falle der Auflösung von Luftsauerstoff in Wasser vergleichsweise gering zu sein. Das gilt insbesondere im Vergleich zur Auflösung von

[183] Die in Fig. 13.14 und 13.15 eingezeichneten Verbindungslinien zwischen den Meßpunkten dienen der besseren Visualisierung der Profile. Sie repräsentieren weder Meßdaten noch Regressionsmodelle.

Felodipin. Die hervorragende Konkordanz der Voraussagen des Kombinations-Modelles mit den empirischen Resultaten der LSG-Experimente belegt diese Aussage, denn das Kombinations-Modell beruht auf der Theorie der konvektiven Diffusion von Levich (1962) und diese wiederum basiert auf der Annahme überwiegend konvektionslimitierten Massentransfers.

Fig. 13.15: Vergleich der empirischen Relation von hydrodynamischer Grenzschicht δ_{HL} und Rotationsrate (ω) bei LSG-Tests mit Luftsauerstoff in der Basket-Apparatur (Sauerstoff-Dissolution-Methode, SD) und der prognostizierten Relation nach dem Kombinations-Modell (KM).



„rotating disc"-System

Unter strömungsmechanischen Gesichtspunkten handelt es sich bei den LSG-Tests mit Luftsauerstoff um eine „inverse rotating disc"-Anordnung nach Levich (1962). Die Wasseroberfläche stellt als Phasengrenzfläche die rotierende Scheibe dar („rotating disc"). Der Unterschied besteht nun darin, daß im Falle der Auflösung in einer

„rotating disc“-Anordnung nach Levich die solide Scheibe (disc) das sie umgebende Fluid (LSG-Medium, Solvens) erst in Rotation versetzt. Dieses rotierende Fluid strömt dann infolgedessen auf und entlang der sich dadurch auflösenden Scheibe (Solvendum). Im Falle der Sauerstoff-Dissolution-Methode rotiert das Fluid (LSG-Medium, Solvens), angetrieben durch ein Rührwerk (Paddle, Basket), und strömt kreisförmig ebenfalls entlang einer gasförmigen Solvendum-„Oberfläche“.

Tab.13.15: Hydrodynamische Grenzschichten (δ_{HL}) eines simulierten Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff unter verschiedenen Rotationsraten (ω). Kalkulation unter Verwendung der Gleichung für eine „rotating disc“-Apparatur nach Levich (1962).

ω (rpm)	ω (sec^{-1})	δ_{HL} (μm)
25	0.42	338
50	0.83	239
75	1.25	195
100	1.67	169
125	2.08	151
150	2.50	138
175	2.92	128
200	3.33	120

Die hydrodynamischen Grenzschichten bilden sich an der Wasseroberfläche. Es konstituiert sich eine Film- oder Grenzschicht in das Solvens hinein. Für den Spezialfall eines Massentransfers von einer rotierenden Scheibe hat Levich gefunden, daß die effektive hydrodynamische Diffusionsgrenzschicht (δ_{HL}) dann gegeben ist durch:

$$\delta_{HL} = 1.61 \cdot \left(\frac{D}{\nu}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot \sqrt{\frac{\nu}{\omega}} \approx 0.5 \cdot \left(\frac{D}{\nu}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot \delta_P$$

wobei ω dieWinkelgeschwindigkeit repräsentiert. Damit lassen sich hydrodynamische Grenzschichten eines simulierten Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff

unter verschiedenen Rotationsraten errechnen (Tab. 13.15). Die Kalkulationen wurden auch hier mit dem Diffusionskoeffizienten von Sauerstoff in Wasser bei 37°C ausgeführt (D=29.92E-06 cm^2/s). Die kinematische Viskosität wurde mit ν=6.97E-03 cm^2/s in Ansatz gebracht. Im folgenden Abschnitt wird ein Vergleich verschiedener Auflösungs-Systeme angestrebt.

13.4.11 Vergleich verschiedener Auflösungs-Systeme

Vergleicht man die experimentell gefundenen hydrodynamischen Grenzschichten δ_{HL} unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm in der Paddle- und der Basket-Apparatur mit den, einerseits vom Kombinations-Modell und andererseits mit den durch Adaption der „rotating disc"-Theorie vorausgesagten, so ergeben sich nachfolgende Abweichungen (Tab.13.16).

Tab.13.16: Prozentuale Abweichungen der experimentellen Grenzschichten δ_{HL} unter Rotationsraten (ω) von 25 bis 200 rpm in der Paddle- und Basket-Apparatur von den durch das Kombinations-Modell (KM) oder durch Adaption der „rotating disc"-Theorie (RD) prognostizierten hydrodynamischen Grenzschichten.

	KM		**RD**	
ω	**Paddle**	**Basket**	**Paddle**	**Basket**
(rpm)	(%)	(%)	(%)	(%)
25	11	25	-21	-122
50	1	38	-22	-162
75	36	47	24	-97
100	26	32	14	-143
125	29	25	19	-156
150	31	21	22	-163
175	32	20	23	-164
200	33	29	26	-125

Die Abweichungen wurden jeweils auf den theoretisch vorausgesagten Wert bezogen. Ein positives Vorzeichen bedeutet, daß die durch das jeweilige Modell theoretisch prognostizierte Grenzschicht größer ist als die empirisch bestimmte, ein negatives

Vorzeichen demonstriert, daß die durch das jeweilige Modell theoretisch prognostizierte Grenzschicht kleiner ist als die empirisch bestimmte. Sowohl für die Paddle- als auch für die Basket-Apparatur konnten die bei LSG-Tests mit Luftsauerstoff zu erwartenden Grenzschichten unter verschiedenen hydrodynamischen Zuständen meist mit einer Abweichung von 20 bis 30 % errechnet werden. Erwartungsgemäß und in Übereinstimmung mit den Postulaten des Kombinations-Modelles konnten die hydrodynamischen Grenzschichten in der Paddle-Apparatur genauer prognostiziert werden als in der Basket-Apparatur. Unter Berücksichtigung der zahlreichen experimentellen Einflußfaktoren und der notwendigen theoretischen Postulate sind diese Berechnungen als hinreichend genau zu bezeichnen. Die Übereinstimmung von Theorie und Experiment war sehr gut. Die Adaption des Kombinations-Modells (KM) war dabei in der Voraussage der hydrodynamischen Grenzschichten (insbesondere) in der Basket-Apparatur erfolgreicher als die Adaption der „rotating disc“-Theorie.

Fazit: Mit der Voraussage der hydrodynamischen Grenzschichten durch das Kombinations-Modell ist grundsätzlich auch eine a priori-Kalkulation der intrinsischen LSG-Konstanten und damit eine Prognose des Auflösungsprozesses mit hinreichender Genauigkeit möglich.

13.4.12 Problematik der Hypothesen-Falsifikation

Naturwissenschaftliche Hypothesen können aus erkenntnistheoretischen Erwägungen grundsätzlich nicht verifiziert werden. Sie können aber unter bestimmten Voraussetzungen widerlegt werden[184]. In der vorliegenden Arbeit wurde durch das „Kombinations-Modell" eine solche Hypothese formuliert. Das Modell geht von der Annahme aus, daß bei Kenntnis der notwendigen strömungsmechanischen und stoffspezifischen Parameter die Hydrodynamik bei der Auflösung schwer wasserlöslicher Substanzen in einer kompendialen Paddle-Apparatur einer theoretischen Behandlung zugänglich sei. Zur Überprüfung der Hypothese wurden experimentelle Daten herangezogen, die aus Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit einem Feststoff (Felodipin) und einem Gas (Luftsauerstoff) stammten. Einige Größen zur Berechnung notwendiger Parameter konnten dabei lediglich approximiert werden. Es stellt sich also die Frage, ob die Hypothese von der Anwendbarkeit des Kombinations-Modelles durch die experimentellen Befunde widerlegt ist. Die Antwort ist nicht eindeutig. Die Daten zur Lösungsgeschwindigkeit des grob-kristallinen Felodipins liegen nahe bei denen, die durch das Kombinations-Modell prognostiziert wurden. Die Ergebnisse der Lösungsgeschwindigkeits-Tests mit Luftsauerstoff stimmten sogar ausgezeichnet mit den modelltheoretischen Voraussagen überein. Andererseits war beispielsweise die Divergenz von Theorie und Experiment für die *mikronisierten* Felodipin-Partikel evident. Wie dargelegt worden war, lag dies vornehmlich an experimentellen Faktoren (Agglomerations- und Sedimentationserscheinungen, Benetzungsprobleme). Solcherart *praktische* Unzulänglichkeiten kann eine physikalische Hypothese jedoch nicht berücksichtigen. Unter anderem auch aus diesem Grunde können die Ergebnisse der unternommenen

---

[184] Die Falsifikation einer naturwissenschaftlichen Hypothese A besteht zunächst darin, daß gezeigt wird, sie impliziere einen Beobachtungssatz B, sodaß also die materiale Implikation A→B logisch wahr sei. Wenn dann B empirisch überprüft wird und sich als falsch erweist (d.h. Non-B ist wahr), so folgt aus dem modus tollens die Gültigkeit von Non-A. Damit ist gezeigt, daß A falsch ist. A repräsentiert in unserer Untersuchung das Kombinations-Modell und seine Anwendbarkeit auf die Hydrodynamik der Paddle-Apparatur und die Lösungsgeschwindigkeit reiner Arzneistoffe. B sind die durch das Experiment gewonnenen Datensätze unter dem Postulat ihrer korrekten Auswertung (vgl. bei Aristoteles 1995 und Popper 1995).

Überprüfung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Falsifikation der Hypothese von der Anwendbarkeit des Kombinations-Modelles gewertet werden. Das in dieser Arbeit beschriebene Unterfangen sollte vielmehr als Modell und Anstoß zu weiteren Falsifikationsversuchen verstanden werden. Es bleibt also weiteren Experimenten mit geeigneten, jedoch möglichst unterschiedlich beschaffenen Arzneistoffen vorbehalten, zu einem abschließenden Urteil zu gelangen.

13.5 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

1. Luftsauerstoff wurde erstmals als Vektor hydrodynamischer Untersuchungen eingesetzt. Mit diesem Verfahren konnten die hydrodynamischen Unterschiede zwischen Paddle- und Basket-Apparatur bei Durchführung von Lösungsgeschwindigkeits-Tests unter verschiedenen Rotationsraten unmittelbar demonstriert werden.
2. Die hydrodynamischen Grenzschichten an der Phasengrenzfläche (Wasseroberfläche) erreichten bei Gebrauch der Paddle-Apparatur Größenordnungen von 600 µm (ohne agitativen Einfluß des Rührwerks) bis 90 µm (unter 200 rpm). Bei den entsprechenden Rotationsraten waren die hydrodynamischen Grenzschichten in Anwendung der Basket-Apparatur 1.8 bis 3.5 mal größer. Die Hydrodynamik dieser Apparatur war also schwächer ausgeprägt. Dies konnte unmittelbar gefolgert werden, da keine weiteren, für die Hydrodynamik relevanten Unterschiede (differierende Partikelverteilungen, unbekannte spezifische Oberflächen etc.) zu berücksichtigen waren.
3. Die Massentransfer-Raten bei Durchführung der LSG-Tests mit Luftsauerstoff stiegen nicht in demselben Ausmaß wie die Strömungsgeschwindigkeiten der Medien. Ein Grund dafür könnte sein, daß die Auswirkungen der rührwerkbedingten Fluidrotation an der Wasser*oberfläche* erst bei höheren Rotationsraten (ab etwa 100 rpm) vollständig zur Geltung kommen und sich erst unter diesen Kautelen in einem oberflächenlokalisierten LSG-Prozeß entfalten.
4. Im apikalen Bereich der LSG-Gefäße, also in Nähe der Flüssigkeits-Oberfläche, korrespondierte die hydrodynamische Situation unter 25 rpm in der Paddle-Apparatur etwa einer Hydrodynamik von 100 bis 125 rpm in der Basket-Apparatur.

Der Vergleich mit den Strömungsgeschwindigkeits-Daten der UPE-Methode aus oberflächennahen lateralen Meßpositionen bestätigte dieses Ergebnis.

5. Die Datenpopulation (Mediane) der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeits-Konstanten des Luftsauerstoffes unter 25 bis 200 rpm in der Paddle-Apparatur (k_ip) unterschieden sich signifikant (Mann-Whitney-Rangsummen-Test, P=0.005) von der Datenpopulation der entsprechenden Konstanten in der Basket-Apparatur (k_ib).
6. Die Fähigkeit des Paddles, an der Wasseroberfläche (der Phasengrenzfläche zwischen Solvens und Solvendum) Gas einzuarbeiten, steigt in größerem Maße als bei Gebrauch des Baskets. Bei 175 rpm wird mit 3.5 zu 1 ein Maximum zugunsten der Paddle-Apparatur erreicht. Hier war der Massentransfer in Relation zur Basket-Apparatur maximal.
7. Das gasförmige Solvendum „Luftsauerstoff" und das solide Solvendum „Felodipin" erfuhren in derselben LSG-Apparatur (Paddle-Apparatur) auch annähernd dieselbe Hydrodynamik. Die Hydrodynamik diskriminierte nicht die unterschiedlichen Aggregatszustände der zur Auflösung gelangenden Arzneistoffe.
8. Die unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm in der Paddle-Apparatur erzielten Reynolds-Zahlen (Re) der Strömungen rotierender LSG-Medien überspannten einen Bereich von Re=2292 bis Re=31025. Die entsprechenden Reynolds-Zahlen der Basket-Apparatur lagen in Größenordnungen von Re=231 bis Re=4541. Die auftretenden Reynolds-Zahlen hängen u.a. vom Füllungsgrad der verwendeten Gefäße ab. Sie legen nahe, daß die Strömungsverhältnisse der LSG-Apparaturen sowohl laminare als auch turbulente Zustände erreichen können.
9. Das Kombinations-Modell (KM) scheint überall dort anwendbar zur Berechnung der hydrodynamischen Grenzschichten und damit der Lösungsgeschwindigkeiten, wo ein Rührwerkzeug in der Lage ist, das LSG-Medium möglichst vollständig in einer Kreisbewegung mitzuführen und so eine reproduzierbare Anströmgeschwindigkeit des Solvens an ein Solvendum zu garantieren.
10. Sowohl für die Paddle- als auch für die Basket-Apparatur konnten die bei LSG-Tests mit Luftsauerstoff zu erwartenden Grenzschichten unter verschiedenen hydrodynamischen Zuständen meist mit einer Abweichung von 20 bis 30 % a

priori errechnet werden. In Anbetracht der zahlreichen Postulate ist dies eine ausgezeichnete Übereinstimmung von Experiment und Prognose.

Kapitel V

Theoretische Grundlagen zur gastrointestinalen Hydrodynamik

14 Grundlagen gastrointestinaler Hydrodynamik

Absorption, Magenentleerung und intestinaler Transit

Einleitend soll zur Bedeutung der Magenentleerung und des intestinalen Transits für die Hydrodynamik und Lösungsgeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe Stellung genommen werden. Die Wirkung eines verabreichten Pharmakons wird durch seine Pharmakokinetik wesentlich mitbestimmt. Für einen oral administrierten Arzneistoff sind Ausmaß und Geschwindigkeit seiner Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt daher von größter Bedeutung. Die Absorption eines schwer wasserlöslichen Arzneistoffes wird maßgeblich von dessen luminaler Lösungsgeschwindigkeit vor und an seinen wichtigsten Resorptionsorten im Intestinum limitiert. Die Lösungsgeschwindigkeit ist ihrerseits u.a. wieder von der am Ort der Auflösung herrschenden Hydrodynamik determiniert. Also ist zu fragen, welche strömungsmechanische Situation im oberen Intestinaltrakt, vor allem im Duodenum und im Jejunum unter physiologischen Bedingungen gegeben ist. Die strömungsmechanische Situation ist geprägt durch die Art und Weise, in der sich intestinale Fluide im Lumen bewegen, die Geschwindigkeit und Mechanik dieser Bewegung und die kausalen Zusammenhänge dieser „intestinalen Hydrodynamik”. Da zumindest das Duodenum außerdem auch strömungsmechanischen Einflüssen des ihm benachbarten Magens ausgesetzt ist, gelangen weitere Parameter in den Sichtkreis einer hydrodynamisch motivierten Untersuchung. Insbesondere die Entleerungsdauer und die Kinetik der Magenentleerung, aber auch die sie regulierenden Faktoren, sind für die gastrointestinale Hydrodynamik von Bedeutung.

Hydrodynamik und Motilität im Gastrointestinaltrakt

Die Hydrodynamik ist die Lehre von der Mechanik strömender flüssiger Fluide. Unter „gastrointestinaler Hydrodynamik” verstehen wir deshalb die Bewegung gastrischen oder intestinalen Fluids (Chyme) und die sie *direkt* beeinflussenden Faktoren. Die gastrointestinale *Motilität* ist dabei *eine* wichtige (neural-muskulär und humoral gesteuerte) Komponente. Ihre kausale Wirkung für die Bewegung luminaler Fluide, also die eigentliche Hydrodynamik, ist unumstritten. Der funktionale Zusammenhang,

in dem diese Wirkung erzeugt wird, ist in seinen Einzelheiten jedoch weitgehend ungeklärt.

14.1 Gastrointestinale Motilität

Kontraktilität

Der Habitus der gastrointestinalen Motilität ist im physiologischen Zustand durch vier Kontraktionsmuster gekennzeichnet: die tonische Kontraktion (z.B. im proximalen Magen und der Gallenblase), die propagierende Kontraktion oder Peristalsis, die die luminalen Transportfunktionen erfüllt, die segmentierende Kontraktion, anzutreffen unter postprandialen Zuständen oder im distalen Intestinum und schließlich die „inhibierte" Motilität[185], also die Abwesenheit eben solcher Kontraktionen. Auftreten und Ausmaß dieser gastrointestinalen Kontraktionsmuster unterliegen komplexen neuralen und humoralen Kontrollmechanismen. Diese wirken zum Teil unabhängig auf einzelne Segmente des Gastrointestinaltraktes, koordinieren andererseits aber auch deren reaktive Kooperation bei „äußeren Reizen" (Nahrungsaufnahme, Streß, Dehydratation, bakterielle Intoxikation etc.).

Slow waves

„Slow waves", also rhythmische Fluktuationen des Membranpotentials von Zellen der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes, sind verantwortlich für die Geschwindigkeit und die Direktion gastrointestinaler Kontraktionen. Sie transportieren die elektrischen Informationen von einer Zelle der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes zur anderen. Kontraktionen treten allerdings nur dann auf, wenn der Schwellenwert eines Aktionspotentials überschritten wird und damit sog. „spikes" initiiert werden. Diese bilden sich durch Kombination von exogenen oder autonom-neuralen Impulsen, nach mechanischen Reizen oder als Reaktion auf humorale Stimuli.

[185] Diese ist beispielsweise charakteristisch für die Phase I des MMC.

(I)MMC

Die Kontraktionsmuster von Magen und Dünndarm unterliegen der elektromechanischen Kontrolle des „(Interdigestive) Migrating Myoelectric Complex” oder (I)MMC. Im präprandialen oder interdigestiven Zustand („fasted state”) ist das Kontraktionsmuster zyklisch und beginnt alle 90 bis 120 min. von neuem. Jeder Zyklus gliedert sich in drei Phasen. Phase I dauert ca. 45 bis 60 min. und ist charakterisiert durch das Ausbleiben von Kontraktionen. In Phase II (30 bis 45 min.) sind etwa 40 bis 50 % der „slow waves” mit „spikes” assoziiert. Infolgedessen kommt es zu intermittierenden Kontraktionen. Im Intestinum sind diese Kontraktionen etwa je zur Hälfte segmentierender und propagierender Natur. Die propagierenden Kontraktionen haben dabei zu 65 % nur eine Reichweite von 3 bis 9 cm („irregular contractile phase”). Nur wenige Kontraktionen (10 %) wandern 30 bis 39 cm (Hendrix et al. 1989). Motilitäts-Phase III dauert nur 5 bis 10 min. und schließt den Zyklus ab. Jede Fluktuation des Membranpotentials ist in dieser Phase mit „spikes” assoziiert und führt daher zu starker kontraktiler Aktivität. 55 % der resultierenden Kontraktionen sind von großer Reichweite und wandern 30 bis 39 cm aboral („contractile phase”). Der IMMC-Zyklus tritt zuerst im proximalen GI-Trakt (unterer Oesophagus (LES), Magen, proximales Duodenum) in Erscheinung und wird distal bis zur ileo-caecalen Verbindung propagiert. Dann startet der IMMC erneut bis er z.B. durch Nahrungsaufnahme unterbrochen wird. Das postprandiale Kontraktionsmuster ist dem der Phase II des IMMC ähnlich. Im Unterschied zu dieser aber sind im postprandialen Zustand die auftretenden „spikes” zeitlich regelmäßiger verteilt. In Phase II des IMMC sind zwar insgesamt etwa gleich viele „slow waves” mit „spikes” assoziiert. Die so gekoppelten „slow waves” treten aber temporal gruppiert in „Clustern” auf (Malbert et al. 1990, Müller-Lissner et al. 1990).

14.2 Gastrointestinale Hydrodynamik

Die hydrodynamische Situation des oberen Gastrointestinaltraktes wird durch die Kinetik der Magenentleerung und die Transit- und Fließgeschwindigkeit luminaler Komponenten bestimmt.

14.2.1 Kinetik der Magenentleerung

Unterschiedliche Faktoren nehmen Einfluß auf Art und Kinetik der Magenentleerung („gastric emptying", GE) oral administrierter Flüssigkeiten. Die Beschaffenheit verabreichter Lösungen betreffend ist hier an erster Stelle ihr kalorischer Gehalt zu nennen. Aber auch das verabfolgte Volumen und -in untergeordneter Weise- die Osmolalität, die Viskosität und die Temperatur der aufgenommenen Fluide beeinflussen deren Entleerungskinetik.

Zusammensetzung oral administrierter Flüssigkeiten

Die Kinetik der Magenentleerung ist in erster Linie vom kalorischen Gehalt der oral administrierten Flüssigkeiten abhängig.

Nicht-kalorische Flüssigkeiten

Werden nicht-kalorische Flüssigkeiten oral verabreicht, so folgt ihre Entleerung in das Duodenum einer nicht-linearen, meist exponentiellen Kinetik. Diese nicht-lineare Kinetik der Magenentleerung wurde von zahlreichen Autoren bereits eingehend an verschiedenen Spezies demonstriert. An Rhesusaffen bei McHugh et al. (1979, 1982), an Schweinen bei Malbert et al. (1997) und Anvari et al. (1995), an Hunden bei Miller et al. (1981), Ehrlein et al. (1982), Gupta et al. (1988), Sirois et al. (1989). Humanstudien, die diese Ergebnisse am Menschen bestätigten, wurden beispielsweise durchgeführt von Schirra et al. (1996), Schwizer et al. (1996), Ziessman et al. (1992), Oberle et al. (1990) oder in älteren Arbeiten von Meeroff et al. (1975), Traube et al. (1985), Moore et al. (1981) oder Hunt et al. (1951, 1954). Die Geschwindigkeit der Magenentleerung hängt bei „kleinen" Volumina[186] dabei u.a. von der Motilitätsphase ab, in der sie verabfolgt werden.

Zusammenhang von Motilitätsphase und Magenentleerung

Der Frage nach der Bedeutung des Zusammenhangs von Motilitätsphase und Magenentleerung sind Oberle et al. (1990) in ihrer Humanstudie an sieben Probanden

[186] Dies sind solche, die die Barorezeptoren nicht oder kaum zu stimulieren in der Lage sind, also etwa < 200 ml.

nachgegangen. Mit Hilfe einer Aspirationsmethode fanden die Autoren dabei für nicht-kalorische Flüssigkeiten (0.25g/l Phenolrot (PSP) in Wasser) im nüchternen Zustand[187] folgendes: Die Magenentleerungsrate kleiner, oral verabreichter Volumina (50 ml) war streng korreliert mit der Phase des antralen „Interdigestive Migrating Myoelectric Complex" (IMMC). Die mittlere Entleerungsrate, exprimiert durch die Entleerungskonstante (1/min.), stieg von Phase I (0.018±0.003) über Phase II (0.083±0.031) zu Phase III (0.171±0.066). Die Magenentleerungsrate nach Gabe von 200 ml war in jeder der IMMC-Phasen größer als nach 50 ml. Sie diskriminierte jedoch nur noch zwischen Phase I/II (mit 0.104 bzw. 0.110/min.) einerseits, und Motilitätsphase III (0.236/min.) andererseits.
Fazit: Die Geschwindigkeit der Magenentleerung kleiner Flüssigkeitsmengen ist also stärker von der gastrischen Motilitätsphase abhängig als die größerer Mengen.

Kalorische Flüssigkeiten
Hier sollen vor allem Glucose-Lösungen in Betracht gezogen werden, weil diese den gastrointestinalen Rückkopplungsmechanismus reproduzierbar, eindeutig und mit der geringsten Verzögerung zu aktivieren in der Lage sind.

Exponentielle oder lineare Kinetik der Magenentleerung kalorischer Flüssigkeiten?
Angesichts der in der einschlägigen Originalliteratur berichteten und zum Teil scheinbar widersprüchlichen Daten und Resultate von Experimenten zur Kinetik der Magenentleerung kalorischer Flüssigkeiten kann man die Frage aufwerfen, ob dieselbe linear oder exponentiell verläuft?
McHugh et al. (1979, 1982) berichteten zuerst über die Kinetik der Magenentleerung glucosehaltiger oral administrierter Lösungen bei macaca mulatta. Sie fanden, daß 0.4 kcal/min. an das Duodenum abgegeben werden und die Magenentleerung einer linearen Kinetik folgt. Wurde die Glucosekonzentration der oral verabreichten Lösungen erhöht, so verlängerte sich in gleichem Maße auch die Halbwertszeit der Magenentleerung, da sich die Fluid-Abgaberate (in ml/min.) reduzierte. Ab einer

[187] Nach vorangegangener mehrstündiger Abstinenz von Nahrung.

bestimmten Energiedichte jedoch war die Kapazität dieses Regelkeises überschritten und es wurde eine größere Energiemenge an das Duodenum geliefert. Wurde lediglich das oral administrierte Volumen einer 12.5 %-igen Glucose-Lösung von 150 auf 300 ml gesteigert, so verdoppelte sich bei konstanter Fluid-Abgaberate in etwa auch die Halbwertszeit der Magenentleerung von 96 auf 179 min.. Die Autoren vermuteten daher eine am Energiebedarf der Spezies orientierte und situationsabhängige Regelung der gastrisch-duodenalen Energiezufuhr. Diese Befunde konnten Brener et al. (1983) in Humanstudien qualitativ verifizieren. Auch sie verwendeten eine Aspirationsmethode mit Phenolrot und beschrieben eine lineare Kinetik der Magenentleerung nach Administration von 400 ml Glucose-Lösung. 2.13 kcal/min. wurden an das Duodenum abgegeben. In dieser Studie wurden zum Vergleich isotone NaCl-Lösungen verabfolgt. Diese entleerten nach dem Mechanismus einer exponentiellen, nicht-linearen Kinetik. Hunt[188] et al. (1985) bestätigten Breners Resultate im Grundsatz. Sie eruierten bei ihrer Arbeit mit 1134 verabreichten Polycosemahlzeiten unterschiedlicher Energiedichten (0.5 bis 2.0 kcal/ml) an 21 Personen eine *mittlere* Kalorien-Abgaberate an das Duodenum von 2.5 kcal/min.. Sie stellten allerdings fest, daß besonders bei größeren Volumina die Kalorien-Abgaberate an das Duodenum *initial* erhöht sein kann. In den ersten 30 min. wurden postprandial 3.3 bzw. 4.0 kcal/min. an das Duodenum abgegeben, in den folgenden 30 min. jedoch lediglich 1.9 bzw. 2.8 kcal/min.. Dieser Befund deutet darauf hin, daß auch nach Administration kalorischer Lösungen die Kinetik der Magenentleerung in der Initialphase[189] einem exponentiellen, nicht-linearen Verlauf folgt (postingestive Initialkinetik). Voneinander unabhängig führten sowohl eine Erhöhung der Energiedichte der verabreichten Lösungen als auch eine Erhöhung der Volumina zu einer gesteigerten Energielieferung an das Duodenum. Erst nach 30 min. war ein Gleichgewicht erreicht. Dann wurden 2.5 kcal/min. mit linearer Kinetik aus dem Magen freigesetzt. Calbet et al. (1997) dokumentierten in ihren Humanstudien zum Mechanismus der Magenentleerung eine exponentielle Entleerungskinetik. Sie

[188] Hunt et al. (1985) verwendeten Lösungen eines Glucosepolymers (Polycose, 4 kcal/g) unterschiedlicher Konzentrationen (12.5 bis 50% (w/v)) und Volumina (300, 400 und 600 ml).

[189] also unmittelbar nach der oralen Aufnahme der Lösungen.

verabreichten jedoch ein großes initiales Volumen (600 ml), das nur gering konzentriert an rasch verwertbaren Kalorien in Form von Glucose war (2.5 %). Schirra et al. (1996) konstatierten bei Anwendung einer Aspirationsmethode ebenfalls eine nicht-lineare Entleerungscharakteristik von Glucose-Lösungen aus dem menschlichen Magen. Die gastroduodenale Glucosezufuhr war in ihren Experimenten an gesunden Probanden nicht konstant, sondern reduzierte sich exponentiell mit der Zeit. Da die Autoren eine engmaschige Meßwertaufnahme durchführten und so zu einer hohen Datendichte gelangten, konnten sie den zeitlichen Verlauf der Magenentleerung sehr differenziert beschreiben. Sie verabfolgten 400 ml an Glucose-Lösungen[190] mit Konzentrationen von 12.5 oder 25 % (w/v). Simultan hierzu wurden die interdigestiven Motilitätsphasen aufgezeichnet. Die Verabreichung der Glucose-Lösungen in Phase I oder Phase II des IMMC hatte dabei weder Einfluß auf den Mechanismus noch auf die Geschwindigkeit der folgenden Magenentleerung. Im Vergleich zur 12.5 %-igen Lösung verringerte sich die Geschwindigkeitskonstante der nicht-linearen Kinetik nach Verabfolgung von 25 %-iger Glucose-Lösung allerdings um 27.5 %. Beide Lösungen waren in der Lage, ein dem postprandialen Zustand ähnliches Motilitätsmuster („fed state") zu induzieren. Dieses wurde durch eine antrale Motilitätsphase III beendet als ca. 95 % der inkorporierten Mahlzeit in das Duodenum abgegeben worden waren. Vor Einsetzen dieses Ereignisses befanden sich noch 4.3 bis 8.7 % des ursprünglich aufgenommenen Fluids im Magen. Die Dauer der interdigestiven Motilitätsphase II variierte bei den vier unterschiedlichen experimentellen Ansätzen zwischen 57.9 min. (nach Verabreichung von 25 % Glucose in Phase I) und 72.8 min. (nach Verabreichung von 12.5 % Glucose in Phase II). Vist et al. (1995) registrierten eine zeitliche Verzögerung zwischen dem Moment der Entleerung glucosehaltiger wäßriger Flüssigkeiten aus dem Magen und dem konsequenten Ansprechen der intestinalen Glucose-Rezeptoren. Die Phase bis zur Aktivierung des die Magenentleerung retardierenden gastrointestinalen Rückkopplungsmechanismuses war nach Gabe isokalorischen Glucose-Polymers im Vergleich zu den Glucose-Lösungen signifikant verlängert. Da die Glucose-Polymere

[190] Die physiologische Sekretion gastrischer Fluide war dabei nicht erhöht!

vor Entfaltung einer Wirkung am Glucose-Rezeptor erst hydrolysiert werden mußten zogen die Autoren den Schluß, daß der Ort der größten Rezeptordichte distal zur Position des Hydrolysegeschehens lokalisiert sein müsse. Nicht die transpylorische Zufuhr mit Kohlenhydraten verläuft postinitial linear, sondern die Belieferung des Duodenums mit Glucose, der unmittelbar am Rezeptor wirksamen Form.

Zusammenfassung zur Kinetik der Magenentleerung kalorischer Flüssigkeiten

Die Kinetik der Magenentleerung von kalorischen Flüssigkeiten ist zumeist biphasischer Natur (Mayer 1994). Einer initialen Phase der raschen Entleerung folgt eine beinahe lineare steady-state-Entleerung. Selbst für kalorische Lösungen von Glucose folgt die Entleerung in der Anfangsphase, also kurz nach der oralen Administration, einer Kinetik erster Ordnung (Hunt et al. 1985). Dieses Phänomen einer *initial* nicht-linearen Entleerungskinetik des Magens scheint durchaus plausibel wenn man bedenkt, daß zur Aktivierung des die Magenentleerung steuernden Regelkreises duodenale Glucoserezeptoren vom gastrischen Fluid erreicht werden müssen. Erst dann, und erst nach einer konsequenten Phase der entsprechenden Aktivitätssteigerung neuraler und humoraler Steuerungsysteme, kann der gastrointestinale „feedback-Mechanismus” sich auswirken. Bis zu diesem Zeitpunkt jedoch ist meist schon reichlich kalorisches Fluid in das Duodenum nach den Gesetzen nicht-kalorischer Entleerungskinetik geflossen.

Osmolalität oral administrierter Flüssigkeiten

Zum Einfluß der Osmolalität oral administrierter Flüssigkeiten auf die Magenentleerung finden sich zum Teil widersprüchliche Angaben in der einschlägigen Originalliteratur. Brener et al. (1983) und ebenso McHugh et al. (1982) konnten bei ihren Studien einen solchen Einfluß nicht verifizieren. Meeroff et al. (1975) hingegen zeigten, daß die Magenentleerungshalbwertszeit (GET_{50}) beim Übergang von isoosmotischen zu hyperosmotischen NaCl-Lösungen (500 ml) von 4.9-13.8 min. auf bis zu 53.1 min. ansteigt. Begleitet war dieser Vorgang dabei durch verstärkten Ausstoß von Gallenflüssigkeit. Neuere Studien zur kombinativen Wirkung von Osmolalität und kalorischer Dichte oral administrierter Fluide auf die Geschwindigkeit

der Magenentleerung billigen der Osmolalität jedoch nur marginale Bedeutung zu (Calbet et al. 1997). Vist et al. (1995) konnten durch eine komparative Studie[191] mit einem isokalorischen Glucosepolymer nachweisen, daß die Verzögerung der Magenentleerung konzentrierter Glucose-Lösungen partiell auf deren Hyperosmolalität beruht. Dieser Osmolalitäts-Effekt wird in seiner retardierenden Wirkung jedoch vom kalorischen Einfluß solcher Lösungen bei weitem übertroffen.

Volumen oral administrierter Flüssigkeiten

Die Magenentleerungsgeschwindigkeit ist umso größer, je größer das initial auf oralem Wege administrierte Volumen ist (Hunt et al. 1954). Die Entleerungsrate des Magens scheint linear mit dem administrierten Volumen der Lösungen zu steigen (Hunt et al. 1951). Bei kleinen Volumina werden gastrische Barorezeptoren kaum aktiviert. Daher folgt die Entleerungscharakteristik kalorischer Fluide dann einer linearen Kinetik. Größere Flüssigkeitsmengen[192] offenbaren bei kalorischen Lösungen eine biphasische Kinetik. Initial beherrscht eine exponentielle Entleerungscharakteristik das Geschehen, gefolgt von einer linearen Phase, in welcher der Magen mit konstanter Geschwindigkeit entleert wird (Hunt et al. 1954). Oftmals waren große interindividuelle Schwankungen der Magenentleerungsgeschwindigkeit zu beobachten (Hunt et al. 1954, 1951, 1975).

[191] „double sampling gastric aspiration technique”

[192] Beim Menschen sind dies in der Regel mehr als 200 ml.

Besondere Gegebenheiten der Magenentleerung

Magenentleerung bei Hunden

Die Befunde zur Kinetik der Magenentleerung können qualitativ auf den Mechanismus caniner Magenentleerung übertragen werden. Allerdings ist zu beachten, daß beim Hund aufgrund des kleineren Magens[193] auch bereits kleinere Volumina (>120-160 ml) zu einer Unterbrechung des 90 bis 120-minütigen IMMC-Zykluses und damit zur Induktion einer „postprandialen" Motilität führen können (Aziproz et al. 1984).

Koadministration flüssiger und solider Nahrungsbestandteile

Werden flüssige und feste Nahrungsbestandteile zusammen aufgenommen, so verläuft die Magenentleerung biphasisch. Die solide Fraktion wird dabei nur dann außerhalb des Auftretens einer MMC Phase III an das Duodenum abgegeben, wenn die prandialen Partikel kleiner als 3 bis 1 mm im Durchmesser sind (Sirois 1989; Meyer et al. 1985). Nach einer Lag-Phase folgt ihre Entleerung meist einer linearen Kinetik, wohingegen die flüssige Fraktion einem exponentiellen oder biphasisch-exponentiellen Mechanismus zu gehorchen scheint (Ziessman et al. 1992; Notivol et al. 1984; Carbonnel et al. 1994).

Physiologische Sekretion von Flüssigkeit in den Magen

Zur aussagekräftigen Bestimmung der Entleerungsrate von Flüssigkeiten aus dem Magen nach oraler Administration ist die Kenntnis des zusätzlich in den Magen sezernierten Flüssigkeitsvolumens von Bedeutung. Hierüber gibt die folgende Tabelle Auskunft:

[193] Der Magen von Hunden (20 bis 25 kg) hat ein Fassungsvermögen von etwa 1 L, der von Menschen ca. 1.6 L (Dressman et al. 1991). Grob kann man deshalb davon ausgehen, daß verabreichte Volumina in ihrer barorezeptiven Wirkung im ungefähr gleichen Verhältnis stehen.

Tab.14.1: Physiologische Sekretion von Flüssigkeit in den Magen (nach Schindlbeck et al. 1989)

Säuresekretion (µmol/min.)	**Volumenstrom** (ml/min.)	**Motilitätsphase**
37.9	1.2	Phase I des IMMC
63.5	1.4	Phase II des IMMC
17.1	0.96	Phase III des IMMC

Die sezernierten Volumina fallen bei Betrachtung der Auswirkungen oral administrierter Flüssigkeitsmengen bei vergleichsweise kurzer Dauer der Magenentleerung nicht-kalorischer Fluide nicht ins Gewicht. Zum Vergleich: Der menschliche Magen war nach Gabe von 600 ml Glucose-Lösung 20 % auch 1 Stunde nach Rezeption der Lösungen nicht in der Lage, den hyperosmotischen Zustand durch Sekretion gastrischer Flüssigkeiten zu kompensieren. Die Osmolalität der gastrischen Fluide betrug dann immer noch mehr als 900 mosmol/kg (Vist et al. 1995). Die Sekretion von Flüssigkeit in den Magen wird auch durch Verabreichung einer 12.5 %-igen oder einer 25 %-igen (w/v) Glucose-Lösung nicht signifikant erhöht (Schirra et al. 1996). Dies bedeutet für unsere Experimente, daß die *aufgenommene* Flüssigkeitsmenge auch diejenige war, die tatsächlich für die Entleerung in das Duodenum zur Verfügung stand.

14.2.2 Intestinaler Transit

Intestinaler Transit und MMC

Die Zeit, die ein Flüssigkeitsbolus benötigt, um eine bestimmte Strecke im Lumen des Dünndarms zurückzulegen, hängt davon ab, in welcher zyklischen Phase des MMC er sich im betreffenden Segment befindet. Die Nettobewegung der Flüssigkeit ist dabei im physiologischen Zustand aboral. Aber auch hier kommt es intermediär zu Retropulsionen kurzer Reichweite. Der Flüssigkeitstransport verläuft meist nicht kontinuierlich. Zeiten besonders aktiver Motilität und damit verbundene Fluid-Propulsionen (stoßweiser Vorschub von Flüssigkeit, sog. „gushes") wechseln mit Phasen weitgehender intestinaler Inaktivität. Insgesamt besteht im Dünndarm ein kapazitives Geschwindigkeitsgefälle. Der Vorschub intestinaler Flüssigkeit verläuft im

Duodenum am schnellsten und im Ileum am langsamsten. Der Fluidtransport im proximalen Duodenum wird postpylorisch allerdings teilweise durch den mechanischen Strömungsdruck gastrischer Flüssigkeit verstärkt.

Variabilität des intestinalen Transits

Caride et al. (1984) validierten die szintigraphische Methode zur Bestimmung des gastro-caecalen Transits gegen die „hydrogen breath technique". Erstere lieferte an 19 Probanden nach Gabe isotoner Lactulose-Lösung und 99^{m}-Tc-DTPA eine mittlere gastro-caecale Transitzeit (MTT) von 73.0±6.5 min. (MW±SEM, n=20). Dieses Resultat war vergleichbar mit dem der „hydrogen breath technique" (75.1±8.3 min.), welche das Auftreten der wandernden Flüssigkeits-*Front* im Colon registriert. Die Spannweite der erhobenen Daten reichte dabei von 31 bis 139 min. und reflektiert somit eine starke interindividuelle Variabilität des intestinalen Transits. Dasselbe erkannten Cobden et al. (1983). Auch in ihrer Studie an 21 Probanden konnten sie mithilfe der „hydrogen breath technique" eine hohe interindividuelle Variabilität für den Transit einer flüssigen Mahlzeit (200 ml, 10 % Lactulose) feststellen. Bei einer MTT von 72 min. reichte die Spannweite der Werte von 25 bis 150 min..

Intestinaler Transit und intestinale Flußrate

Greenwood (1994, Tab. 2-9) verabreichte fistulierten Hunden (n=3) nicht-kalorische Fluide. Nach oraler Administration[194] von 500 ml 0.9 % NaCl lassen sich Transitraten berechnen. Diese „Transitraten" stellen dem hier verwendeten Sprachgebrauch folgend eigentlich mittlere (jejunale) Flußraten dar (MFR). Die von Greenwood gemessene mittlere Transitraten-Konstante betrug 0.17±0.07 $min.^{-1}$. Damit kalkulieren sich für das erste, zweite und dritte Zehn-Minuten-Intervall nach „Lag-time" jejunale Flußraten von 40.9, 7.5 und 1.4 ml/min.. Selbst die jejunalen Transitraten scheinen nach oraler Administration größerer Flüssigkeitsmengen von der Mechanik der Magenentleerung beeinflußt. Sie sind exponentieller Natur und von erster Ordnung. Die „Lag-time" bis zur Kollektion der ersten Chyme-Fraktion betrug 4.0±1.5 min..

Bei Annahme zylindrischer Geometrie des Jejunums und einem inneren Durchmesser des Intestinums von 2 bis 2.5 cm resultieren dann mediane Transitraten von 1.5 bis 2.4 cm/min. für alle Zehn-Minuten-Intervalle nach Ablauf der „Lag-time”[195].

Transpylorischer Fluß

Der Ausstrom nicht-kalorischer Flüssigkeiten durch den Pylorus verläuft vermutlich nicht kontinuierlich, sondern in kurzen Episoden von 1 bis 3 sec. Dauer, also mit jeder Kontraktion des Pylorus‘. Solcher Art „Impuls-Fluß” beschreiben Heading et al. (1990) nach Gabe von 500 ml isotoner wäßriger Fluide. Sie führen diese Erscheinung auf eine hydrodynamische Regulation durch das Duodenum zurück, die zusätzlich zur barostatischen Kontrolle von Antrum und Fundus wirke. Welchen Umfang aber hat der basale Ausstrom von Flüssigkeit, also der transpylorische Strom magenresidenten Fluids, ohne vorherige orale Aufnahme?

Basaler Ausstrom intragastrischer Flüssigkeit

Der basale Ausstrom intragastrischer Flüssigkeit[196] durch den Pylorus wurde von Schindlbeck et al. (1989) durch Anwendung einer Aspirations-Methode („dye dilution technique”) an 12 Probanden bestimmt. Die Basalströmung durch den Pylorus war phasenabhängig und betrug in der Motilitätsphase II 1.74 ml/min., in Phase I 0.9 ml/min. und in Phase III 1.1 ml/min (Median). Die residuale Flüssigkeitsmenge bei vollständig „leerem” Magen (fasted state) wurde auf 21 bis 33 ml bestimmt.

Anterograde und retrograde Propulsion-„gushes”

Durch elektromagnetische Flußratenmessung mit einem duodenalen Ringimplantat gelang es Malbert et al. (1989) an Hunden, das Verhältnis von anterograder (aboraler) und retrograder (oraler) Propulsion luminaler Fluide in der Nähe des Pylorus zu

---

[194] Aufgrund der relativ großen Volumina, die hier verabreicht worden waren, mußte mit dem Auftreten von Motilitätsmustern gerechnet werden, die postprandialen gleichen.

[195] Errechnete man aus den drei gegebenen Intervallen das arithmetische Mittel, so erhält man für den dreißigminütigen Zeitraum eine MFR von 16.6 ml/min. bei einer MTR von 2.37 cm/min..

[196] 5 ml NaCl 5% wurden instilliert.

bestimmen. Das Verhältnis von anterograder zu retrograder Propulsion der Flüssigkeit betrug im caninen Duodenum im „fasted state” 2.4 : 1, im „fed state“[197] 2.1 : 1. Malbert konnte ferner zeigen, daß der gastroduodenale Ausstrom nicht-kalorischer Flüssigkeiten (400 bis 600 ml) vorwiegend in sog. „gushes”, also in intermittierend ausgestoßenen Flüssigkeits-Wellen größerer Volumina erfolgt. Die Flußraten solcher „gushes” erreichten transpylorisch Werte von 60 ml/min. („fasted state”) und 522 ml/min. („fed state”) und im distalen Duodenum 114 ml/min. („fasted state”) und 174 ml/min. („fed state”). Sie waren jedoch stets nur von sehr kurzer Dauer (2 bis 3 Sekunden) und traten am Pylorus etwa alle 13.5 sec. und duodenal alle 4.5 sec. in Erscheinung. Im Duodenum waren die „gushes” gedämpft, in ihrer Heftigkeit gemildert im Vergleich zur Stelle unmittelbar am Pylorus (vgl. auch Barreiro et al. 1968). Hier wirkte sich vermutlich die kapazitive Relaxation der duodenalen Wände aus.

Fazit: Die Nettobewegung intestinalen Fluids ist aboral gerichtet. Im Wechsel mit den kurzfristig und kurzdistant auftretenden Retropulsionen erfüllen letztere physiologisch vermutlich die Funktion homogener Durchmischung intestinaler Komponenten und maximaler Exposition derselben an die intestinale Mucosa. Es ist nicht auszuschließen, daß die intestinale Hydrodynamik dann kurzfristig einen turbulenten Charakter aufweist[198]. In solchen Situationen könnte es beispielsweise zur verstärkten Erosion von Arzneistoff-Pellets und infolgedessen zu einer gesteigerten Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffpartikeln im Duodenum kommen.

Motilität und intestinaler Transit

Der funktionale Zusammenhang von Motilität und intestinalem Transit scheint auch nach intensiver Sichtung der Literatur noch nicht in vollem Umfange geklärt zu sein.

Kerlin et al. (1982) kamen in ihrer Studie zu der Schlußfolgerung, daß die Bewegung intestinalen Fluids im nüchternen Zustand intermittierend auftritt. Spitzenwerte der

[197] Postprandial nach 400 ml fest-flüssiger Nahrung (9 % Fett, 5.5 % Protein, 1630 mPas).

[198] In mechanischen Rohrleitungen beispielsweise werden turbulente Strömungen im allgemeinen bei Reynolds-Zahlen um 2300 erreicht. Im Gegensatz zu diesen sind die intestinalen Wände nicht glatt und die luminalen Durchmesser sind nicht überall und zu jedem Zeitpunkt konstant.

Flußraten waren assoziiert mit dem Auftreten von Aktivitätsfronten des MMC im betreffenden intestinalen Segment. Dies war andererseits allerdings nur in der Hälfte aller simultanen Messungen von Flußrate und Motilitätsphase der Fall. Die Aktivitätsfronten des MMC (Phase III) trugen nur zu 50 % des gesamten intestinalen Flusses bei[199]. Besonders viele der „gushes", kurzer Spitzenfließgeschwindigkeiten, waren dabei mit ausgeprägter Aktivität der Phase III assoziiert. Auch im postprandialen Zustand fluktuierten die Fließgeschwindigkeiten intestinalen Chymes. Die gemittelten Flußraten waren mit 2 bis 3 ml/min. im Vergleich zum „fasted state" allerdings signifikant erhöht. Fazit dieser Untersuchung: Es existiert keine konstante Flußrate im Intestinum, weder im nüchternen noch im postprandialen Zustand. Die Fließgeschwindigkeiten intestinalen Chymes variieren stark mit der Zeit. Sie korrelieren nicht in allen Fällen streng mit meßbaren Motilitätsphasen (vgl. aber Sarr et al. 1980). Flußraten-Spitzen sind etwa zur Hälfte mit dem Auftreten der Phase III des MMC assoziiert.

Schemann et al. (1986) untersuchten die Wirkung kalorischer und nicht-kalorischer Nahrungsbestandteile auf den Transit luminaler Komponenten. Nicht-kalorische viskose Cellulosenahrung (50000 cP) wanderte mit 1.9 cm/min. im caninen Jejunum aboral, die kalorische Nahrung hingegen mit 0.5 bis 1.0 cm/min.. Die Autoren fanden, daß Ausdehnung und Reichweite der kontraktilen „Wellen" des MMC im wesentlichen für den Transit und die Propagation luminaler Komponenten verantwortlich waren. 90 % der propulsiven Kontraktionen bewegten sich mit einer Geschwindigkeit von 120 bis 480 cm/min., also um ein Vielfaches schneller als die von ihnen transportierten luminalen Komponenten. Andere, die intestinale Motilität charakterisierende, Parameter korrelierten dagegen nicht streng mit dem Vorschub intestinaler Komponenten. Obgleich beispielsweise die Frequenz der Kontraktionen nach Aufnahme unterschiedlicher Mahlzeiten differierte waren die luminalen Transitraten identisch.

Johnson et al. (1994, 1995) untersuchten u.a. die Relation von intestinalem Fluid-Transit und der aboralen Wanderung intestinaler Wandkontraktionen, der

[199] Diese nahmen jedoch nur ein Drittel der Meßzeit in Anspruch.

„Propagation". Ein jejunales Segment von 100 cm Länge, etwa 30 cm distal zum Ligament von Treitz lokalisiert, wurde an fistulierten Hunden (18-28 kg) zum Studium ausgewählt. Die Transitgeschwindigkeiten und die mittleren Transitzeiten (MTT) wurden postprandial mittels ^{14}C-PEG-4000-Bolus (1 ml), die intestinalen Flußraten durch kontinuierliche Perfusion (1 ml/min.) von ^{3}H-PEG-4000 in 0.9 % NaCl bestimmt. Drei Arten von Experimenten wurden ausgeführt: Im nüchternen Zustand, nach Gabe flüssiger Nahrung (600 ml, 650 kcal) und nach Verabreichung einer soliden Mahlzeit (600 ml, 650 kcal). Es resultierten Transitraten (MTR) von 13.5±1.5 cm/min. (MW±SEM, nach fester Nahrung) und 17.6±5.0 cm/min. (nach flüssiger Nahrung). Die methodisch auf andere Weise determinierte mittlere Flußrate (MFR) betrug dabei 7.0±1.0 ml/min. (Johnson et al. 1995). In einer weiteren Publikation fanden Johnson et al. (1996) für die Flußrate des jejunalen Chyme 6.2 ± 0.6 ml/min.. Sie betrug damit etwa die Hälfte bis ein Drittel der MTR. Durch intestinale Denervation konnten sie in Vergleichsexperimenten beobachten, daß der intestinale Transit (MTR) vor allem mit der Frequenz der propagierenden Kontraktionen korreliert. Gleiches konnte jedoch für die mittleren Flußraten (MFR) nicht festgestellt werden. Die Autoren folgerten außerdem, daß die zum Transport flüssiger Nahrungskomponenten notwendigen Kräfte andere sein könnten als die zum Transport fester (viskoser?) Nahrungsbestandteile (Johnson et al. 1994).

Postprandiale Transitraten: Jejunum versus Ileum

Die postprandialen Transitraten (MTR) sind im Ileum signifikant geringer als im Jejunum. Sie betrugen in einer komparativen Studie (Johnson et al. 1997) im caninen Ileum 4.7±0.7 cm/min. und im Jejunum 13.5±1.5 cm/min. (P=0.0006). Obgleich die mittlere Anzahl und die Wanderungsdistanz ilealer Propagationen größer war als die propagierender Kontraktionen im Jejunum waren die resultierenden MTR im Ileum kleiner.

Fazit: Die Abhängigkeit der Parameter MTR, MFR und MTT von der verwendeten Methodik und der jeweiligen Definition wird offensichtlich. Vor allem aber die *Geschwindigkeit* der propulsiven Kontraktionen des Intestinums scheint die wesentliche Determinante intestinalen Transits zu sein (Johnson et al. 1997). Der

quantitative Zusammenhang von propulsiver intestinaler Motilität und daraus resultierenden Transitgrößen (MTR, MFR) luminalen Fluids bleibt weiterer Foschung vorbehalten.

Absorption und intestinaler Transit

Die Fließgeschwindigkeiten luminaler Komponenten des Intestinums haben großen Einfluß sowohl auf den Transit als auch auf den Abbau solider Nahrungspartikel im Dünndarm. Dies wurde am Tiermodell mit 0.5 und 2 mm großen Leberpartikeln gezeigt (Williams et al. 1984). Sarr et al. konnten 1980 an fünf Hunden demonstrieren, daß die intestinale Transitgeschwindigkeit luminaler Komponenten mit den Phasen des IMMC zyklisch variiert. Am größten war sie in Phase III, am kleinsten in Phase I. Postprandial lag die Transitrate im „fed state" in der Größenordnung zwischen der in Phase II und Phase III des „fasted state". Die Absorption von Wasser, Glucose und Elektrolyten verhielt sich dabei stets invers zur Transitrate. Je höher letztere war, desto geringer war die Absorption der luminalen Komponenten unter Konditionen des IMMC (fasted state). Wurde ein postprandialer Zustand induziert (200 g Leber), so war die Absorption von Glucose, Wasser und Elektrolyten am stärksten ausgeprägt. Angesichts dieser Befunde erscheint es plausibel, daß die intestinale Transitgeschwindigkeit luminaler Komponenten auch Einfluß auf die Absorption von Arzneistoffen hat.

Wirkung der intestinalen Transitgeschwindigkeit auf die systemische Absorption oral applizierter Arzneistoffe

Es finden sich nur wenige Angaben über den direkten Einfluß der intestinalen Transitgeschwindigkeit auf Ausmaß und Kinetik systemischer Absorption von Arzneistoffen. Riley et al. (1992) konnten in ihrer Studie beispielsweise keinen Einfluß von Codeinphosphat auf die Absorption von Furosemid, Atenolol u.a. wasserlöslichen Arzneistoffen feststellen und dies, obgleich das Codeinphosphat den intestinalen Transit um den Faktor 2 verzögerte[200]. Bei schwer wasserlöslichen

[200] Lediglich die Aufnahme von Salicylsäure war nachweislich von der Verweilzeit im sauren Milieu des Magens und damit von der Magenentleerungshalbwertszeit abhängig.

Arzneistoffen wird ein solcher Einfluß postuliert, da sie generell sensitiv auf Veränderungen der Hydrodynamik reagieren. Bislang jedoch konnte dies nicht konklusiv demonstriert werden. Zwar existieren Arbeiten, in denen die intestinale Hydrodynamik durch Variation der Viskosität luminaler Fluide modifiziert wurde (Reppas et al. 1998). Bei der dort verwendeten Art der experimentellen Versuchsanordnung kann jedoch nicht gut differenziert werden zwischen einem möglichen direkten Einfluß der gastrointestinalen Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit und der bloßen Veränderung der Lösungsgeschwindigkeit (und damit der Absorption der Arzneistoffe) durch die Modifikation der Fluid-Viskosität.

Fazit: Es ist durchaus erstrebenswert, Untersuchungen durchzuführen, die die Erforschung des (direkten) Einflusses intestinaler Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit oral applizierter Arzneistoffe zum Gegenstand haben. Darüber hinaus ist es sinnvoll, genauere Kenntnis der Fluidströme im oberen Gastrointestinaltrakt zu erlangen. Solcherlei Studien wurden im Rahmen dieser Abhandlung an Hunden unternommen.

15 Synopse zur Hydrodynamik luminaler Fluide

Im Rahmen der vorliegenden Abhandlung soll der status quo ante vorhandener Informationen zur gastrointestinalen Hydrodynamik dargestellt werden. In tabellarischer Form werden zunächst Daten zur Magenentleerung präsentiert. Im darauffolgenden Abschnitt werden sodann Angaben über den Transit luminaler Fluide gemacht. Die gastrointestinale Hydrodynamik verschiedener Spezies wurde ebenso berücksichtigt wie unterschiedliche experimentelle Bedingungen. Einen ersten Einblick in die gastrointestinale Hydrodynamik luminaler Fluide vermittelt teilweise die komparative Sichtung der einschlägigen Literatur. Bislang wurden Daten zu unterschiedlichen Spezies referiert. Die experimentellen Besonderheiten individueller Forschungsansätze variierten oftmals. Sie zeitigten aber stets großen Einfluß auf die resultierenden Meßdaten. Weisbrodt (1987, 633 ff) geht für den präprandialen Zustand beim Hund von einer mittleren Transitrate (MTR) luminaler Flüssigkeiten im „upper small bowell“ von 0.2 bis 16 cm/min. aus. Für den postprandialen Zustand („fed state“) referiert er mittlere Transitraten von 10 bis 25 cm/min.. Aus den offensichtlich großen Spannweiten dieser Werte kann man zumindest auf eine hohe interexperimentelle Variabilität der gewonnenen MTR-Daten schließen.

15.1 Hydrodynamik der Magenentleerung

Die folgenden Tabellen betreffend sollen einige generelle Anmerkungen vorausgeschickt werden. Bei den nun referierten Literaturangaben handelt es sich stets um Daten der in den Experimenten als Kontrollgruppen eingesetzten Individuen. Die Datensätze repräsentieren daher unter den gegebenen Bedingungen physiologisch relevante Werte gesunder Probanden oder Tiere. Wenn nicht anders vermerkt, wurden die Mittelwerte und einfachen Stichproben-Standardabweichungen oder, bei nicht-normalverteilten Datenpopulationen, die Mediane tabelliert. Die Angaben wurden also teilweise durch Kalkulation aus den Daten der Originalpublikationen in angemessener Weise ermittelt. Bei „linearer“ Kinetik wurde eine konstante Entleerungsrate, bei „exponentieller“ Kinetik („exp.“) eine Entleerungsrate erster Ordnung den Berechnungen zugrunde gelegt. $GE_{>95\%}$ repräsentiert die Zeitspanne bis zur Entleerung

von mindestens 95 % des oral administrierten Volumens. Der Übersicht wegen findet unter der Rubrik „Referenz“ nur der Erstautor Erwähnung.

15.1.1 Magenentleerung beim Hund

Tab.15.1: Magenentleerungshalbwertszeit ($GE_{50\%}$), Kinetik und Entleerungsrate (k) oral administrierter wäßriger Fluide beim Hund.

$GE_{50\%}$ (min.)	Kinetik	Vol. (ml)	Fluid	Methodik und Bemerkungen, (k)	Referenz
12±2	exp.	500	NaCl 0.9%	Kollektion mit 12 cm pylorusdistaler Duodenalfistel	Sirois 1990
4.5±2.2	exp.	200	NaCl 0.9%	Kollektion durch 7 cm pylorusdistale Duodenalfistel	Ehrlein 1982
~10	linear	25-100	Wasser	Kollektion durch 15 cm pylorusdistale Duodenalfistel	Gupta 1988
35-45	exp.	150-500	Wasser		
~16	exp.	750	NaCl 0.9%	duodenale Aspiration und Reinstillation des Fluids unter barostatischer Kontrolle (n=7); Marker: 99m-Tc; k=0.044/min.	Miller 1981
~36	exp.	750	Glc 10%	k=0.017/min.	
63±13	linear	200	Glc 6.75%	Fluoroskopie eines Radiomarkers, viskoses Medium (40-60 Pas)	Keinke 1984
33±10.3	linear	200	Wasser	viskoses Medium (40000-60000 cP)	
56±19	exp.	500	0.9% NaCl	viskoses Medium (15000cP)	Sirois 1990

Die Kinetik der caninen Magenentleerung nicht-kalorischer Fluide verläuft exponentiell. Gupta et al. (1988) bilden eine Ausnahme. Ein Grund für ihren Befund könnten die vergleichsweise geringen Volumina sein. Viskose Medien werden mit deutlich längerer Halbwertszeit entleert (Sirois et al. 1990, Keinke et al. 1984). Mit Ausnahme von Miller et al. (1981), die das Fluid reinstillierten, fanden alle Experimentatoren einen linearen Entleerungsmechanismus glucosehaltiger Fluide beim Hund. Die Datenbasis zur Magenentleerungskinetik wäßriger Fluide bei Hunden ist vergleichsweise schmal. Nur wenige Angaben finden sich zur vollständigen Entleerung administrierter Flüssigkeiten aus dem Magen ($GE_{>95\%}$). Einige Werte

lassen sich dennoch aus den Originaldatensätzen rekalkulieren oder werden direkt als $GE_{>95\%}$ referiert (zB. Johnson et al. 1996).

Tab.15.2: Zeit zur „vollständigen" Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) und Entleerungskinetik oral administrierter Fluide beim Hund.

$GE_{>95\%}$ (min.)	Kinetik	Vol. (ml)	Fluid	Methodik und Bemerkungen	Referenz
~20	linear	25-100	Wasser	Kollektion durch 15 cm pylorusdistale Duodenalfistel	Gupta 1988
~35-45	exp.	150-500	Wasser		
307±1		600	wäßrig, 650 kcal	Szintigraphie mit [14-C]-PEG 4000, fistuläre Chyme-Kollektion, n=6 (20-28 kg)	Johnson 1996
~60	linear	400	Glc 1%	duodenale Aspiration eines 3-H-PEG-Markers (10-20 cm pylorusdistal) unter Präsenz von soliden Partikeln (n=4)	Hinder 1977
~180	linear	400	Glc 10%		

Tabelle 15.2 verdeutlicht, daß kalorische Flüssigkeiten bis zur vollständigen Entleerung zum Teil sehr lange im caninen Magen verbleiben können. Insbesondere bei Anwendung szintigraphischer Verfahren werden postprandial lange Zeit Restmengen administrierter Fluide im Magen detektiert.

15.1.2 Magenentleerung beim Menschen

Die Halbwertszeiten ($GE_{50\%}$) der Magenentleerung glucosehaltiger Fluide beim Menschen sind vom initial administrierten Flüssigkeitsvolumen vor allem aber von der Glucosekonzentration abhängig (Tab.15.3). Sie bewegen sich im Bereich von 49 min. (500 ml Glc. 10%) bis 118 min. (500 ml Glc. 25%) und von 23 min. (200 ml Glc. 25%) bis 94 min. (400 ml Glc. 25%).

Tab.15.3: Magenentleerungshalbwertszeit ($GE_{50\%}$), Kinetik und Entleerungsrate (k) oral administrierter Fluide beim Menschen: glucosehaltige Flüssigkeiten.

$GE_{50\%}$ (min.)	Kinetik	Vol. (ml)	Fluid	Methodik und Bemerkungen, (k)	Referenz
41.4±5.8	exp.	400	Glc 12.5%	Aspiration mit PSP und PEG 4000 (n=8), MMC-Phase I, k=0.02/min.	Schirra 1996
38.9±3.8	exp.	400	Glc 12.5%	MMC-Phase II, k=0.02/min.	
54.7±5.0	exp.	400	Glc 25%	MMC-Phase I, k=0.014/min.	
51.5±5.5	exp.	400	Glc 25%	MMC-Phase II, k=0.015/min.	
42±5	exp.	400	Glc 8.25%	Szintigraphie mit 99m-Tc-DTPA	Gulsrud 1980
33±5	exp.	400	Glc 8.25%		
39.6±13.7	exp.	300	? (196 kcal)	Szintigraphie mit 111-In-DTPA	Moore 1981
80.8±38.4	exp.	900			
9.4±1.2	exp.	600	Glc 2.5%	Aspiration	Calbet 1997
49±15	exp.	500	Glc 10%	MRI (magnetic resonance imaging) mit komplexiertem Gadolinium (n=7)	Schwizer 1996
118±37	exp.	500	Glc 25%		
23.1±5.5	linear	200	Glc 25%	Szintigraphie mit 113m-In (n=7)	Holt 1979
18.8	linear	400	Glc 5%	Aspiration (PSP) (n=4); k=2.13 kcal/min.	Brener 1983
46.9	linear	400	Glc 12.5%		
93.9	linear	400	Glc 25%		
93.8	linear	350	Glc 21.43%	Szintigraphie mit 99m-Tc-sulfur-colloid; k=1.6 kcal/min.	Horowitz 1993
66	linear	450	Glc 11.1%	Szintigraphie mit 99m-Tc-sulfur-colloid	Phillips 1991
107	linear	450	Glc 33.3%		

Tab.15.4: Zeit zur „vollständigen“ Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) Kinetik und Entleerungsrate (k) oral administrierter glucosehaltiger Fluide beim Menschen.

$GE_{>95\%}$ (min.)	Kinetik	Vol. (ml)	Fluid	Methodik und Bemerkungen, (k)	Referenz
196	exp.	500	Glc 10%	MRI (magnetic resonance imaging) mit komplexiertem Gadolinium (n=7)	Schwizer 1996
472	exp.	500	Glc 25%		
178.1	linear	350	Glc 21.43%	Szintigraphie mit 99m-Tc-sulfur-colloid, k=1.6 kcal/min.	Horowitz 1993
35	linear	400	Glc 5%	Aspiration mit Phenolrot (PSP) (n=4), k=2.13 kcal/min.	Brener 1983
89	linear	400	Glc 12.5%		
178.4	linear	400	Glc 25%		

Tab.15.5: Magenentleerungshalbwertszeit ($GE_{50\%}$), Kinetik und Entleerungsrate (k) oral administrierter Fluide beim Menschen: nicht-kalorische Flüssigkeiten.

$GE_{50\%}$ (min.)	Kinetik	Vol. (ml)	Fluid	Methodik und Bemerkungen, (k)	Referenz
4.9-13.8	exp.	500	NaCl 0.9%	Aspiration mit PSP und PEG 4000 (n=20), duodenale Perfusion	Meeroff 1975
8	exp.	400	NaCl 0.9%	Aspiration mit Phenolrot (PSP) (n=4)	Brener 1983
35	exp.	285	Wasser	Szintigraphie mit 111-In-DTPA	Traube 1985
10-20	exp.	500	Wasser	Szintigraphie mit 99m-Tc-DTPA (n=10)	Ziessman 1992
11.8±8.2	exp.	200	Wasser	Aspiration mit Phenolrot(PSP) und PEG 4000-Marker (n>21); k=0.134/min.	Oberle 1990
21.7±20.3	exp.	50	Wasser	k=0.100/min.	

Auch beim Menschen dauert es verhältnismäßig lange bis glucosehaltige Flüssigkeiten mindestens zu 95 % („vollständig“) aus dem Magen entleert werden. Je konzentrierter die Lösungen sind, desto länger werden residente Mengen nachgewiesen. Bei 350 bis 400 ml betrug $GE_{>95\%}$ in den vorliegenden Veröffentlichungen zwischen 178 und 196 min., bei größeren Volumina mehr als 196 min.. Die Halbwertszeit ($GE_{50\%}$) der Magenentleerung nicht-kalorischer Flüssigkeiten ist beim Menschen vom initial administrierten Volumen abhängig. Sie variiert etwa von 12 min. (nach 200 ml) bis 22

min. (nach 50 ml). In jedem Falle ist sie deutlich kürzer als nach Verabfolgung glucosehaltiger Fluide. Vist et al. (1995) fanden nach Administration von etwa 20 %-igen Glucose-Lösungen (600 ml) beim Menschen eine Halbwertszeit der Magenentleerung von 130±18 min. (MW±SEM). Eine 4 %-ige Glucose-Lösung wies dagegen eine Halbwertszeit der Magenentleerung von 17±1 min. auf. Die initiale Entleerungskinetik zeitigte einen exponentiellen Verlauf.

15.1.3 Vergleich mit anderen Spezies

Die Halbwertszeit der Magenentleerung ist ceteris paribus von der verwendeten Spezies abhängig. Dies wird beim Vergleich der Daten von Hund, Mensch, Schwein und Affe evident (Tab.15.6).

Tab.15.6: Magenentleerungshalbwertszeit ($GE_{50\%}$), Kinetik und Entleerungsrate (k) oral administrierter wäßriger Fluide bei Affe (macaca mulatta) und Schwein.

$GE_{50\%}$ (min.)	Kinetik	Vol. (ml)	Fluid	Methodik und Bemerkungen, (k)	Referenz
Schwein					
18±2.3	exp.	500	NaCl 0.9%	intragastrische Szintigraphie mit 99m-Tc-DTPA	Malbert 1997
41±4.5	exp.	500	Glc 20%	Abstraktion des Fluids	
56±5.8		500	Glc 20%	Reinstillation des Fluids	
<30	exp.	1000	NaCl 0.9%	Kollektion durch duodenale Fistel	Anvari 1995
Affe[201]					
15	exp.	150	NaCl 0.9%	Aspiration (PSP), k=4.25 /min.	McHugh 1979
15	exp.	300	NaCl 0.9%	k=6.82 /min.	
41.6	linear	150	Glc 5%	k=1.8 ml/min.	
96.2	linear	150	Glc 12.5%	k=0.78 ml/min.	
178.6	linear	300	Glc 12.5%	k=0.84 ml/min.	
202.7	linear	150	Glc 25%	k=0.37 ml/min	
234.4	linear	150	Glc 50%	k=0.32 ml/min.	

[201] Im Falle der glucosehaltigen Flüssigkeiten wurden 0.4 kcal/min. an das Duodenum abgegeben.

Man gewinnt den Eindruck, daß die Geschwindigkeit der Magenentleerung von Affe und Hund vergleichbar ist, beim Menschen etwas schneller verläuft und beim Schwein am schnellsten. Malbert et al. (1997) konnten an Schweinen außerdem feststellen, daß der transpylorische Fluß des Fluids stark pulsatiler Natur ist[202], wobei 15±4.4 ml/Puls bei einer mittleren Pulsrate von 234 ml/min. an das Duodenum abgegeben wurden. Da aber einerseits große Fluidmengen (500 bis 1000 ml) verabfolgt wurden und andererseits das abstrahierte Chyme nicht reinstilliert wurde stellten die Autoren auch bei Verabreichung glucosehaltiger Fluide eine exponentielle Entleerungskinetik fest.

15.1.4 Koadministration fester und flüssiger Nahrung

Die Halbwertszeit der Magenentleerung hängt in großem Maße auch von der Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung ab. Diesen Tatbestand verdeutlicht die Zusammenstellung zur Magenentleerungshalbwertszeit ($GE_{50\%}$), Kinetik und Entleerungsrate (k) oral administrierter fester und flüssiger Nahrungskomponenten beim Menschen (Tab.15.7). Die Halbwertszeiten der Magenentleerung wurden durch Koadministration solider Nahrungskomponenten deutlich verlängert[203]. Ein direkter Vergleich der Entleerungsdaten fällt jedoch erkennbar schwer, da die Autoren unterschiedliche experimentelle Bedingungen gewählt hatten. Um 200 g an Kohlenhydraten zur Hälfte an das Duodenum abzugeben wurden im Mittel etwa 80 min. benötigt. Die interindividuelle Varianz ist dabei von beachtlichem Ausmaß. Ferner scheint von Bedeutung, in welcher Form die Energiemenge inkorporiert wurde.

[202] Zu diesem Ergebnis kamen auch Treacy et al. (1990). Die pulsatile Flußrate betrug im Mittel 57 ml/min. mit einer Spanne von 14 bis 240 ml/min.. Diese Flußmuster waren für die Entleerung von 52 % des insgesamt verabreichten Volumens verantwortlich.

[203] Gleiches gilt für viskose Nahrung im Vergleich zu nicht-viskoser.

Tab.15.7: Magenentleerungshalbwertszeit ($GE_{50\%}$) und Entleerungskinetik (EK) oral administrierter fester und flüssiger Nahrungskomponenten beim Menschen.

$GE_{50\%}$ (min.)	EK	Menge (ml, g)	Komponenten	Methodik und Bemerkungen	Referenz
21.8±6.1	exp.	750ml	Sac 3.5% +2% Pectin	Aspiration mit PSP (n=21)	Hunt 1951
15±11.8	exp.	750ml	Wasser+2% Pectin	Aspiration mit PSP (n=9)	Hunt 1954
39±6.8		150ml	Sac 10%	Szintigraphie	Blackwell 1981
88±22		225g+ 100ml	fest + flüssig	Szintigraphie mit 99m-Tc-sulfur-colloid	Read 1984
29±4.5		300	flüssig	Szintigraphie mit 111-In-DTPA	Miller 1997
73±6.1			282 kcal	Szintigraphie mit 99m-Tc-sulfur-colloid	
62 (4.7-203)		200ml	Lactulose 10%	Szintigraphie mit 99m-Tc-DTPA	Cobden 1983
22.1±3.8		500ml	20 kcal	3-D-Ultrasonographie	Gilja 1997
145-156		350g	2671-7452 kJ/L	Szintigraphie mit 99m-Tc-DTPA (n=9), Feste Fraktion (80%)	Carbonnel 1994
76-84±10	exp.	950ml	2671-7452 kJ/L	Szintigraphie mit 113m-In-DTPA (n=9), Flüssige Fraktion (20%)	
134±39	linear	100g	154 kcal	Szintigraphie mit 99m-Tc-chicken liver	Meyer 1988
76.8±16.2	linear	300g	196 kcal	Szintigraphie mit 99m-Tc-sulfur-colloid (67 % Kohlenhydrate)	Moore 1981
145.9±80.3	linear	900g	621 kcal	(81% Kohlenhydrate)	

15.2 Intestinale Hydrodynamik

15.2.1 Intestinale Hydrodynamik beim Hund

Es existieren nur wenige Daten über intestinale Transitgeschwindigkeiten und Flußraten nach orogastrischer Verabreichung glucosehaltiger und isotoner, nicht-kalorischer Fluide beim Hund. Nur wo die Angaben der Originalpublikationen dies

eindeutig zuließen wurden die Datensätze zu mittleren Fließgeschwindigkeiten (MFR) und mittleren Transitraten (MTR) wechselseitig umgerechnet (Tab.15.8).

Tab.15.8: Mittlere Fließgeschwindigkeit (MFR) und mittlere Transitrate (MTR) oral administrierter wäßriger Fluide im proximalen Dünndarm des Hundes

MTR (cm/min)	MFR (ml/min)	P #	S	Fluid	Vol. (ml)	Methodik	Referenz
	2.3±0.3	n=4	D (10 cm)	Glc 1%	400	duodenale Asp. eines 3-H-PEG-Markers	Hinder 1977
	3.0±0.4			Glc 10%	400		
2.4	7.5[204]	n=4	mittleres J	NaCl 0.9%	500	jejunale Asp. von Chyme	Greenwood 1994
4.1	12.8±3.8		D (12 cm)	NaCl 0.9%	500	jejunale Asp. von Chyme	Sirois 1989[205]

Legende zu den Tabellen 15.8-12

Es bedeuten: D = Duodenum, J = Jejunum, I = Ileum, S = (intestinales) Segment (Segmentlokalisation und Länge des untersuchten intestinalen Segments), P = Anzahl der Individuen oder Probanden, MTR=MFR/3.14 (bei einem intestinalen Durchmesser von 2 cm und zylindrischer Geometrie), PR = Perfusionsrate in ml/min..

Die mittleren duodeno-jejunalen Flußraten von Hunden bewegen sich bei Anwendung einer Aspirationsmethodik zur Meßwertbestimmung zwischen 2 und 13 ml/min.. Werden die Mediane aus den Daten von Sirois (1989) kalkuliert, so errechnet sich sogar eine maximale mittlere Flußrate von 17.3 ml/min..

[204] Median dreier Aspirations-Intervalle (0-10 min., 10-20 min. und 20-30 min. nach Administration). Die intestinale Transitrate wurde auf Grundlage eines luminalen Durchmessers von 2 cm berechnet.

[205] „mean estimated average linear fluid velocity“ (mean±sd, n=4). Dies entspricht etwa der duodenalen Flußrate. Tabelliert wurde der Mittelwert. Der Median beträgt 17.3 ml/min., 1.Quart.=1.6 ml/min., 3.Quart.=39 ml/min..

Tab.15.9: Mittlere Fließgeschwindigkeit (MFR), mittlere Transitrate (MTR) und mittlere Transitzeit (MTT) intestinaler Fluide in unterschiedlichen Phasen des MMC beim Hund (Bemerkungen zur Methodik werden in den Fußnoten gemacht).

MTR (cm/min)	**MFR** (ml/min)	**MTT** (min)	**MMC** Phase	**S**	**PR**	**Referenz**
	6.2±0.6			J (100 cm), 30 cm distal des Lig. von Treitz	1	Johnson 1994[206]
	7.0±1.0					Johnson 1995[207]
	3.5±0.2			J (50 cm), 10 cm distal des Lig. von Treitz	2.8	Soper 1990[208]
7.7		6.5	II			
18.5		2.7	III			
6.9-7.5		6.7-7.2	Fed			
0.9		88[209]	I	J (75 cm), 50 cm pylorusdistal	2.8	Sarr 1980a[210]
2.3		33	III			
0.4-0.5		147-172	Fed			

Legende

MMC = Phase des „Migrating Myoelectric Complex“. Phase I bis III des IMMC oder postprandial („Fed“), PR = Perfusionsrate in (ml/min.).

[206] Perfusion, 1 ml-Bolus [14-C]-PEG 4000 und [3-H]-PEG 4000, Chyme-Kollektion; n=6 (20-28 kg), Testmahlzeit: 600 ml (650 kcal)

[207] ceteris paribus (Johnson 1994)

[208] Perfusion, 0.5 ml-Bolus [14-C]-PEG 4000, fistuläre Chyme-Kollektion; n=4 (12.5-17.5 kg)

[209] MTT wurde definiert als die Zeit, die 50 % des PEG-Markers benötigt, um das 75-cm-Segment zu passieren. MTR wurde deshalb hieraus kalkuliert zu (75/MTT).

[210] Perfusion, 0.5 ml-Bolus [14-C]-PEG 4000 und [3-H]-PEG 4000, Chyme-Aspiration in Anwesenheit von Partikeln (2 mm).

Tab.15.10: Mittlere Fließgeschwindigkeit (MFR) und mittlere Transitrate (MTR) intestinaler Fluide nach oraler Administration unterschiedlicher Testmahlzeiten (TM) beim Hund (Bemerkungen zur Methodik werden in den Fußnoten gemacht).

MTR (cm/min)	**MFR** (ml/min)	**MMC** (Phase)	**S**	**TM**	**Vol.** (ml)	**Referenz**
	1.7±0.1	I	J (75 cm), 50 cm pylorusdistal	130mM Glc / 80mM NaCl		Sarr 1980b[211]
	1.8±0.1	II				
	2.8±0.4	III				
	1.3±0.1	Fed		Leber	200	
1.92±0.4			J, 40 cm distal des Lig. v. Treitz	HPMC 50000 cP	200	Schemann 1986[212]
0.83±0.4				(0.5 kcal/ml)[213]	200	
0.96±013				(0.15 kcal/ml)[214]	200	

Die präsentierten Flußraten im nüchternen Zustand oder nach Administration von 200 bis 600 ml Flüssigkeit bewegen sich im *Jejunum* zwischen 1 und 7 ml/min.. Sie sind von Art und Menge der „Testmahlzeit“ ebenso abhängig wie vom Zustand des MMC. In Phase II/III des MMC treten die größten Flußraten auf, gefolgt von den Flußraten im postprandialen Zustand.

[211] Perfusion (2.8 ml/min.), 0.5 ml-Bolus [14-C]-PEG 4000 und [3-H]-PEG 4000, fistuläre Chyme-Kollektion, n=5 (14-16 kg)

[212] Fluoroskopie des Transits, Manometrie der Motilität

[213] HPMC 50000 cP/Glc. 13.5%

[214] HPMC 50000 cP/Ölsäure 1.8%

Tab.15.11: Mittlere Fließgeschwindigkeit (MFR) und mittlere Transitrate (MTR) intestinaler Fluide nach Administration unterschiedlicher Testmahlzeiten (TM) in verschiedenen Motilitätsphasen des MMC beim Hund unter dem Einfluß intestinaler Perfusion (PR in ml/min.). Angaben zur Methodik finden sich in den Fußnoten.

MTR (cm/min)	**MFR** (ml/min)	**MMC** (Phase)	**S**	**TM**	**PR**	**Referenz**
4.3		I	J (80 cm), 40 cm pylorusdistal	NaCl (140 mM) und Mannitol (1%)	3	Bueno 1975[215]
16.1		II				
12.5		III				
23.2		Fed				
	1.73±0.43	∑ I-III				
	5.55±1.3	∑ Fed				
	1.1±0.5	∑ Fasted	D	0.9 % NaCl	3.3	Malbert 1989[216]
	6.7±0.4	Fed		400 ml, 1630 mPas		
	7.1	Fed	D			Malbert 1989[217]

Die hier nach Bueno et al. (1975) tabellierten Daten zur mittleren Transitrate der MMC-Phasen II, III und des postprandialen „fed state“ erscheinen ungewöhnlich hoch. Solche Größenordnungen erreichen nur noch die Werte von Soper et al. (1990). Diese Größenordnungen scheinen uns methodisch bedingt.

Von der Magenentleerung beeinflußte Transit-Kinetik glucosehaltiger Fluide

Reppas et al. (1999) untersuchten die von der Magenentleerung beeinflußte Transit-Kinetik glucosehaltiger Fluide. Die Transit-Kinetik wurde von den Autoren in allen Fällen als nicht-lineare erster Ordnung angegeben. Die Transitgeschwindigkeit war im Duodenum in allen Fällen größer als im Jejunum. Erwartungsgemäß war die Transitgeschwindigkeit, da dieselbe auch noch von der Magenentleerung beeinflußt wurde, für 5 %-ige Glucose-Lösungen etwas größer als für die hyperosmotischen (20 %-igen) Glucose-Lösungen.

---

[215] Perfusion, 1 ml-Bolus PSP, kontinuierliche Aspiration von Chyme (fistulär)

[216] Perfusion, elektromagnetische Flußmessung mittels 5 cm pylorusdistal implantiertem Ringmagnetometer

[217] „canned food“ (1630 mPas)

Tab.15.12: Von der Magenentleerung beeinflußte Transit-Kinetik und Lag-time oral administrierter wäßriger Fluide beim Hund (nach Reppas et al. 1999).

Lag-time[218] (min.)	Kinetik ($k=min.^{-1}$)	Vol. (ml)	Fluid	Segment, Methodik und Bemerkungen
5.0±3.1	0.115	500	5 % Glc	Jejunum 115-140 cm pylorusdistal; Aspiration von Chyme, n=5 (20-27 kg)
13.9±4.4	0.082	500	20 % Glc	
5.83±0.65	0.17	500	5 % Glc	Duodenum 13-15 cm pylorusdistal
4.0±3.5	0.158	500	20 % Glc	

Während die Transitgeschwindigkeit der Glucose 5 % durch Viskositätserhöhung mittels HPMC signifikant reduziert werden konnte gelang dies bei 20 %-iger Glucose-Lösung vermutlich deshalb nicht in quantifizierbarem Ausmaß, weil hier bereits ein „maximaler" Retard-Effekt durch Präsenz der hochkalorischen Glucose-Lösung gegeben war (Reppas et al. 1999).

15.2.2 Intestinale Hydrodynamik beim Menschen

Über die Fließgeschwindigkeiten und Transitraten, also die wesentlichen Parameter der intestinalen Hydrodynamik beim Menschen, informieren die nachfolgenden Zusammenstellungen. Methodische Anmerkungen finden sich in den Fußnoten. Die tabellierten mittleren Flußraten im menschlichen Jejunum und Ileum bewegen sich etwa zwischen 1 und 4.5 ml/min.. Lediglich die ältere Arbeit von Dillard et al. (1965) weist eine jejunale Flußrate von 15 ml/min. aus. Hier ist jedoch zu beachten, daß die Autoren unter einer relativ hohen Perfusionsrate von 14 ml/min. arbeiteten.

[218] „Lag-time" bedeutet hier die Zeit bis zum ersten Auftreten der administrierten Flüssigkeiten an der duodenalen oder mid-jejunalen Fistel.

Tab.15.13: Mittlere Fließgeschwindigkeit (MFR), mittlere Transitrate (MTR) und mittlere Transitzeit (MTT) intestinaler Fluide nach Administration unterschiedlicher Testmahlzeiten (TM) in verschiedenen intestinalen Segmenten des Menschen -Teil I.

MTR (cm/min)	**MFR** (ml/min)	**MTT** (min)	**P** #	**S**	**TM**	**PR**	**Referenz**
	1.8±0.4			terminales I (20-40 cm)		1	Stephen 1983[219]
	3.4±0.7				385-881 ml, 289-482 kcal		
		74±52		D+J+I	fest+flüssig (225g+100 ml)		Read 1984[220]
4.67	15±2.6	21.4±4.1	n=3	J (100 cm)		14	Dillard 1965[221]
	2.45±0.71		n=8	J (30cm)		9	Soergel 1971[222]
	3.83±2.03		n=6	I (30cm)		9	Soergel 1971[223]
	2.52±1.12		n=5	J (70cm)	fasted	1.2	Soergel 1971[224]
	4.27-3.78		n=5		758 ml, 533 kcal	1.2	
	1.23±1.23		n=5	I (70cm)	fasted	1.2	Soergel 1971
	1.22-2.17		n=5		758 ml, 533 kcal	1.2	
1.25[225]		232-248	n=3	D bis I	150 ml Wasser		Prokop 1984[226]

Legende zu den Tabellen

Es bedeuten: D = Duodenum, J = Jejunum, I = Ileum, S = (intestinales) Segment (Segmentlokalisation und Länge des untersuchten intestinalen Segments), P = Anzahl der Individuen oder Probanden, MTR=MFR/3.14 (bei einem intestinalen Durchmesser von 2 cm und zylindrischer Geometrie), PR = Perfusionsrate in ml/min..

Die interindividuellen Schwankungen der Transitzeiten sind beträchtlich. Cobden et al. (1983) fanden bei 21 Probanden mit der „hydrogen breath technique“ Werte zwischen

[219] Perfusion mit 0.9 % NaCl und [14-C]-PEG, Aspirat durch Intubation (n=7) gewonnen.

[220] Szintigraphie mit 99m-Tc-sulfur-colloid (n=14)

[221] Perfusion (isoton. BSP/PEG/Mannitol), Start am Ligament von Treitz

[222] Perfusion (0.9 % NaCl-1% PEG 4000), Bolus-Injektion, Start 30 cm distal Ligament von Treitz

[223] Start 225-275 cm orodistal

[224] Perfusion (0.9% NaCl/ 5% PEG 4000/ Mannitol 150mM), Bolus-Injektion (5mg PSP)

[225] bei einer Segmentdistanz von 300 cm

[226] Szintigraphie mit 111-In

25 und 150 min.. Caride et al. (1984) ermittelten mit einer szintigraphischen Methode einen vergleichbaren Mittelwert bei einer ähnlich großen Spannbreite der Daten (31 bis 139 min.). Die überwiegende Mehrzahl der präsentierten Transitdaten liegt im Bereich von knapp 1 bis gut 4 cm/min.. (Tab. 15.13-14). Diese Datenlage bekräftigt die in dieser Arbeit durch Anwendung der DTS-Methode erhobenen Befunde.

Tab.15.14: Mittlere Fließgeschwindigkeit (MFR), mittlere Transitrate (MTR) und mittlere Transitzeit (MTT) intestinaler Fluide nach Administration unterschiedlicher Testmahlzeiten (TM) in verschiedenen Segmenten des oberen Intestinums des Menschen -Teil II

MTR (cm/min)	MFR (ml/min)	MTT (min)	P #	S	TM	PR	Referenz
2	5.6-2.8		n=4	80 cm, distal Vater-Papilla			Matseshe 1978[227]
2.1		11.8±5.1		J (25 cm)		10	Barreiro 1968[228]
2.8			n=11	J (30 cm)		10	Wald 1976[229]
	0.55-0.89 3.96-4.6		n=6	term. I, 25 cm	präprandial postprandial	2	Beaugerie 1990[230]
		72	n=21	D bis I	200 ml Lactulose 10 %		Cobden 1983[231]
		73.0±6.5	n=19	D bis I	150 ml Wasser		Caride 1984[232]
4.8			n=9	J (70 cm)	300 ml Glc 15%	0.5	Wisen 1993[233]

Kerlin et al. (1982) führten Messungen jeweils an intestinalen Segmenten einer Länge von 20 cm aus (Tab.15.15). Es handelt sich also um verhältnismäßig kurze Distanzen. Damit scheint es fraglich, ob diese 20 cm für die Flußraten im gesamten Jejunum und Ileum repräsentativ sein können. Die unter „Fed state“ aufgeführten Werte kamen nach Administration von 400 ml Flüssigkeit zustande. Sämtliche Bestimmungen

[227] Perfusion mit [14-C]-PEG, PSP-Bolus

[228] Perfusion (isoton. Lösung und 125-I, PSP-Bolus)

[229] Perfusion, Start am Ligament von Treitz, 1 ml PSP-Bolus

[230] Perfusion mit [14-C]-PEG 4000 in 0.9 % NaCl, Koadministration von Sorbitol, Mannitol

[231] hydrogen breath technique

[232] Szintigraphie mit 99m-Tc-DTPA, Gamma-Kamera

[233] Szintigraphie mit 57-Co, 58-Co, Perfusion

wurden mit der Phenolrot-Methode (PSP) unter dem Einfluß einer Perfusionsrate von 1 ml/min. ausgeführt.

Tab.15.15: Mittlere Flußraten (MFR) luminaler Fluide in verschiedenen Segmenten des Intestinums und in Abhängigkeit von der Motilitätsphase des MMC beim Menschen, kalkuliert nach Daten von Kerlin et al. (1982), (MW±SD).

MMC- Phase	MFR		
	Jejunum	**Ileum**	**terminal. Ileum**
	(ml/min.)	(ml/min.)	(ml/min.)
I-II	0.58±0.12	0.17±0.03	0.33±0.01
III	1.28±0.18	0.50±0.13	0.65±0.01
MW(I-III)	0.73±0.11	0.33±0.09	0.43±0.06
Fed state	3.00±0.67	2.35±0.28	2.09±0.16

Die intestinalen Flußraten waren im Jejunum größer als im Ileum. Zum selben Ergebnis kamen auch Johnson et al. (1997) für das Verhältnis der jejunalen und ilealen Transitraten im caninen Intestinaltrakt[234]. Sarr et al. (1980) liefern für Hunde mittlere Flußraten (MFR) intestinaler Fluide in Abhängigkeit von der Motilitätsphase des MMC die den hier für den Menschen referierten vergleichbar sind. Die caninen Flußraten in jejunalen Segmenten variieren diesen Autoren zufolge von 1.7 bis 2.8 ml/min..

Zur Problematik der vorhandenen Datenlage

Zwei Phänomene erschweren eine komparative Analyse literaturgestützter Daten zur Frage der Magenentleerungsgeschwindigkeit und des intestinalen Transits von Flüssigkeiten in Tier und Mensch:

1. Abhängig von den individuellen Intentionen der einzelnen Autoren variieren die experimentellen Forschungsansätze erheblich. Spezies, Art, Komposition und Volumen des oral administrierten Fluids, Vorgehensweise und Meßmethodik sind hier zu nennen. Da viele Faktoren, zudem teilweise auch interaktiv oder synergistisch, auf die Magenentleerungsgeschwindigkeit und den intestinalen

[234] mit allerdings deutlich größeren absoluten Werten.

Transit wirken sind die Resultate nur eingeschränkt denen anderer Arbeitsgruppen vergleichbar.

2. Besonders bei Studien zur Magenentleerungsgeschwindigkeit existiert ferner eine mitunter erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität (z.B. Meyer et al. 1988 und 1985). Sie kann sich durch Unterschiede in der Meßmethodik gavierend verstärken[235] (Beckers et al. 1991; Beckers et al. 1992; Calbet et al. 1997).

Zur Methodik der Perfusion

Man kann sich bei der breiten Anwendung von Perfusions-Methoden die Frage stellen, ob ein methodisch induzierter Einfluß kontinuierlicher Perfusion auf die zu messenden intestinalen Flußraten existiert. Das Intestinum relaxiert bei Zunahme des luminalen Volumens. Die rezeptive Relaxationsfähigkeit ist allerdings begrenzt. Wird das Intestinum mit Flüssigkeit perfundiert, so wird die Relaxationskapazität bei Perfusionsraten > 7 ml/min. beim Menschen überschritten (Dillard et al. 1965). Auch Soergel et al. (1971) führten Untersuchungen zum Einfluß kontinuierlicher Perfusion auf die zu messenden intestinalen Flußraten durch. Die Messungen der jejunalen Flußraten ergab hierbei keine unterschiedlichen Werte unter Perfusionsraten von 1.2 und 9 ml/min.. Im Ileum hingegen waren die Flußraten nach Erhöhung der Perfusionsraten gesteigert[236].

15.2.3 Experimentelle Verfahren und Methoden

Magenentleerungsrate

Zur Erfassung der Magenentleerungsrate („gastric emptying rate“, GER) beim Menschen finden v.a. zwei Gruppen von Standardmethoden Verwendung: Aspirationsmethoden und szintigraphische Meßmethoden. Bei den gängigen

[235] Der intraindividuelle Variationskoeffizient der Magenentleerung bei Anwendung der „double sampling technique of George“ (Aspirationsmethode) betrug an 8 Probanden bei je 4 Tests im Abstand von 48h im Mittel 29.1% (T_{50}=7.6±2.2 min. mit Standardmahlzeit (Beckers et al. 1991; 1992)).

[236] Andererseits konnte im Ileum im Gegensatz zum Jejunum postprandial keine Steigerung der Flußraten verzeichnet werden.

Aspirationsmethoden wird der zeitliche Verlauf der Konzentrationsänderung eines intragastrischen „Markers" (PSP, PEG 4000 u.a.) und die damit einhergehende Änderung des residenten Flüssigkeitsvolumens gemessen. Die Rate der in das Duodenum abgegebenen Flüssigkeitsmenge kann daraus errechnet werden. Die nicht-invasive Methode der Wahl zur Messung der Magenentleerungsgeschwindigkeit beim Menschen ist die Szintigraphie. Hierbei werden Nahrungsbestandteile einer Testmahlzeit, meist mit komplexiertem und daher nicht-absorbierbarem ^{99m}Tc oder ^{111}In, radioaktiv markiert und mittels γ-Kamera verfolgt. Flüssigkeiten und solide Nahrungsbestandteile können dabei unterschiedlich markiert und daher simultan vermessen werden. In jüngster Zeit werden auch magnetopneumographische Meßmethoden entwickelt, um die Strahlenbelastung der Probanden zu reduzieren. In den Magen verbrachte magnetisierbare Partikel (z.B. 0.5 µm-Fe_2O_3-Partikel) erzeugen ein extrakorporal wahrnehmbares Magnetfeld. Dieses ist der Konzentration der Tracer-Partikel im Magen proportional (Forsman 1998). Bei Tieren können operativ auch pylorusproximale Duodenalfisteln angebracht werden. Durch sie kann Chyme gesammelt und so der zeitliche Verlauf der Magenentleerung direkt verfolgt werden.

Intestinale Transit- und Flußraten

Die gängigsten Meßmethoden intestinalen Transits bedienen sich beim Tier meist der Anbringung einer oder mehrerer Fisteln an verschiedenen Positionen des Dünndarms. Durch die so gewonnenen luminalen Zugänge können markierte Fluide instilliert und gesammelt werden. Die Flüssigkeiten können auch gelöste oder suspendierte Arzneistoffe oder feste Arzneiformen (z.B. Pellets) enthalten. Viele Verfahren zur Messung der intestinalen Transitgeschwindigkeiten bedienen sich einer basalen Perfusion intestinaler Lumina. In regelmäßigen Abständen wird dann ein Bolus des Fluid-Markers in die Bahn des Perfusats injiziert. Bei Humanstudien kommen nur nicht-invasive Methoden in Frage. Hier ist an erster Stelle die Messung des Transits radioaktiv-markierter luminaler Flüssigkeitsboli mittels γ-Kamera zu nennen. Aber auch indirekte Methoden kommen zum Einsatz. So können Veränderungen des pharmakokinetischen Profils eines oral verabreichten Arzneistoffes Rückschlüsse auf dessen intestinale Transitgeschwindigkeit geben. Welche Methode im Einzelfall die

am besten geeignete ist hängt u.a. von der experimentellen Situation und der Fragestellung der durchzuführenden Studie ab.

Vor- und Nachteile der Methoden

Die Methoden zur Erfassung der mittleren Transitgeschwindigkeit von Chyme unter „physiologischen“ Bedingungen besitzen einige Vor- und Nachteile. Viele Verfahren zur Messung der intestinalen Transitgeschwindigkeiten bedienen sich ausschließlich oder additiv einer permanenten Perfusion intestinaler Lumina. Perfusionsmethoden zur Bestimmung der MTR besitzen jedoch den Nachteil, daß ein den physiologischen Fluß intestinalen Chymes artifiziell überlagernder Perfusionsfluß induziert wird. Wenn die zeitlichen Intervalle zur Meßwertaufnahme eng gewählt werden, so kann man mit Perfusions-Methoden aber auch Schwankungen der Transitraten diskriminieren. Szintigraphische Methoden zur Messung der MTR sind dagegen verhältnismäßig robust. Sie liefern zuverlässige und stabile Daten zur mittleren Transitrate intestinalen Fluids. Mit ihnen kann man zeitliche Fluktuationen der Transitraten jedoch nicht differenziert erfassen.

15.2.4 Gastrointestinaler Transit von Arzneiformen

Der Transit von intestinalem Fluid und der darin gelösten oder suspendierten Arzneistoffe ist zu unterscheiden vom gastrointestinalen Transit kompletter Arzneiformen. Zu letzterem existieren zahlreiche Untersuchungen, die entweder die Freigabe der Arzneiform aus dem Magen (pyloro-duodenaler Transit) oder ihres Transits durch das gesamte Dünndarmsystem zum Gegenstand haben.

Pyloro-duodenaler Transit

Sournac et al. (1988 und 1991) führten mit im Magen nicht-desintegrierenden „sustained release“-Tabletten[237] szintigraphische Untersuchungen zum pyloro-duodenalen Transit durch. In Humanstudien fanden sie dabei, daß die verwendeten Theophyllin-Tabletten im präprandialen Zustand 72±25 min. zum Übergang in das

[237] Abmessungen: 16.4*7.3*5.1 mm

Duodenum benötigten[238], im postprandialen dagegen 258±75 min.. Die Dauer der Magenentleerung nicht-desintegrierender Tabletten einer Größe von 10 mm wurde von Abrahamsson (1997, Abrahamsson et al., paper V) beim Menschen auf 3.7 bis 4.0 h bestimmt (Median). Die Transitzeit durch den Dünndarm betrug 5.5 bis 6.2 h. Sowohl die Transitzeit als auch die Magenentleerung unterlagen extremen interindividuellen Schwankungen von mehreren Stunden. Youngberg et al. (1985) bestimmten die Verweilzeit einer Heidelberg-Kapsel mit 7 mm Durchmesser und einer Länge von 20 mm im Magen an vier Beagle-Hunden. Sie betrug im präprandialen Zustand 74±26.5 min. (MW±SEM, mit einer enormen Spanne von 0 bis 240 min.). Dieser Wert entspricht dem der erwähnten Humanstudien.

Transit durch das gesamte Dünndarmsystem

Die mittlere Transitzeit hydrophiler Gel-Matrix-Tabletten durch den Dünndarm wurde an 8 Probanden in einer szintigraphischen Studie auf 282 bis 306 min. bestimmt. Post- und präprandialer Zustand unterschieden sich dabei nicht signifikant (Abrahamsson et al. 1993). Das spätere Erscheinen der Formulierungen im Colon konnte ausschließlich auf die verzögerte Magenentleerung nach Nahrungsaufnahme zurückgeführt werden. Eine Übersicht von Daten zum Transit durch das gesamte Dünndarmsystem geben Davis et al. (1986). Sie finden für verschiedene Darreichungsformen[239] eine mittlere Transitzeit von 180±60 min. (MW±SEM). Kaus et al. (1984) bestimmten die mittlere Transitgeschwindigkeit (MTR) einer nicht-desintegrierenden Kapsel (20*7.5 mm) vom Beginn des Jejunums bis zum Ende des Ileums auf 4.2 bis 5.6 cm/min.. Die Ausstoß-Geschwindigkeit großer solider Partikel aus dem Magen in Phase III des IMMC und damit die initiale Transitrate im Duodenum schätzten die Autoren auf mehr als 25 cm/min.. Auch dies ist ein Hinweis auf die mitunter sehr großen Flußraten im proximalen Duodenum. Es errechnen sich nämlich bei kreiszylindrischer Geometrie und einem intestinalen Durchmesser von 2 bzw. 2.5 cm aus diesem Wert Flußraten von 78.5 bis 122.5 ml/min..

[238] In der Phase III des IMMC treten sog. „housekeeper waves“ auf. Diese starken Kontraktionen führen im Magen auch zur Entleerung residenten Materials, das weit größer ist als 2 bis 3 mm (vgl. Hinder et al. 1977).

[239] Die Transitzeiten waren in dieser Studie unabhängig von den Darreichungsformen.

Kapitel VI

Untersuchungen zur gastrointestinalen Hydrodynamik in Hunden

Zur Motivation der Untersuchungen

Im Verlauf der bisherigen Abhandlung wurden detaillierte Informationen zur Hydrodynamik kompendialer Lösungsgeschwindigkeits-Testapparaturen gewonnen. Von naheliegendem Interesse war nun die Frage, ob und auf welche Weise die Hydrodynamik dieser Gerätschaften in der Lage ist, die gastrointestinale Situation zu simulieren, die *in-vivo* herrschende Hydrodynamik abzubilden. Bisher gelang es jedoch nicht, den Einfluß intestinaler Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen in-vivo eindeutig und auf direktem Wege zu demonstrieren. Hierfür scheinen zwei Gründe verantwortlich: Zum einen ist die Kenntnis der gastrointestinalen Hydrodynamik[240], also der Arten intestinaler Fluidbewegung, der dabei auftretenden Flußraten und Transitgeschwindigkeiten luminaler Komponenten im oberen Dünndarm noch unvollständig. Zum anderen scheint es an geeigneten und ausreichend sensitiven Methoden zur Durchführung solcher Studien zu mangeln. Es ist daher Gegenstand der vorliegenden in-vivo-Untersuchungen, Methoden zu entwickeln, die es gestatten, Daten zum gastrointestinalen Transit luminaler Fluide unter möglichst physiologischen Bedingungen zu gewinnen und dabei simultan und direkt die intestinale Lösungsgeschwindigkeit und die Absorption eines schwer wasserlöslichen und oral applizierten Arzneistoffes zu studieren.

[240] Es ist nicht die Rede von der „gastrointestinalen Motilität". Jene Mechanismen werden gut verstanden und waren oft Gegenstand zahlreicher gastroenterologischer Untersuchungen. Diese Arbeiten wurden mit reichem Datenmaterial dokumentiert.

16 Fistel-Chyme-Methode

Die „Fistel-Chyme-Methode“ focussiert die Untersuchung der Flußraten, die im oberen Intestinaltrakt nach Verabreichung kalorischer und nicht-kalorischer wäßriger Flüssigkeiten auftreten können und studiert deren direkte Wirkung auf die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) von Felodipin in-vivo. Um verschiedene Zustände intestinaler Motilität zu induzieren und damit die intestinale Hydrodynamik zu modulieren, wurden neben isotonen und nicht-kalorischen Fluiden auch einfache kalorische Glucose-Lösungen verabreicht.

16.1 Einleitung und Problemstellung

In Anwendung der Fistel-Chyme-Methode soll ermittelt werden, welche Flußraten nach oraler Verabreichung verschiedener Lösungen im oberen Intestinaltrakt anzutreffen sind und wie sich diese dort auf die LSG von Felodipin auswirken. Ferner werden die unter diesen Bedingungen herrschenden und für die Löslichkeit bedeutsamen Gallensalzkonzentrationen und intestinalen pH-Werte bestimmt. Es wird der Frage nachgegangen, wie hoch die Sättigungslöslichkeit von Felodipin in intestinalem Fluid ist, ob sie mit der LSG korreliert und wie sie im zeitlichen Verlauf variiert.

16.2 Material und Methodik

16.2.1 Präparatives Protokoll

Testsystem

Die Untersuchungen des Einflusses der gastrointestinalen Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit von Felodipin wurden im wesentlichen an zwei Hunden vorgenommen: „Nubbe“ und „Nixon“. Die physiologischen, experimentellen und administrativen Parameter des Testsystems waren folgende:

Tab.16.1: Parameter des Testsystems der Fistel-Chyme-Studie

Züchtung	Labrador
Geschlecht	männlich
Alter und Gewicht	~ 29 kg (Nubbe) und ~ 30 kg (Nixon), > 1 Jahr
Züchter	Terje, Gammelsrud, Norway
Akklimatisierungsdauer	3-4 Wochen
Nahrungszusammensetzung	CXD-specific, Löwens läkemedel, Malmö
Ernährung	Zugang begrenzt 16 h vor Versuchsbeginn
Wasser	Zugang begrenzt 1 h vor Versuchsbeginn
OP	Nippel-Fistel, ~ 76 cm distal zum Pylorus
Postoperative Genesungsphase	3 Wochen
StudienNr.	2202-146
ProjektNr.	17250
Ethik-Kommission	2091997, Universität Göteborg

Auswahl des Tiermodells

Bei der Auswahl des Tiermodells mußten verschiedene theoretische und praktische Gesichtspunkte in Erwägung gezogen werden. Für die Auswahl von Labradoren waren folgende Gründe ausschlaggebend:

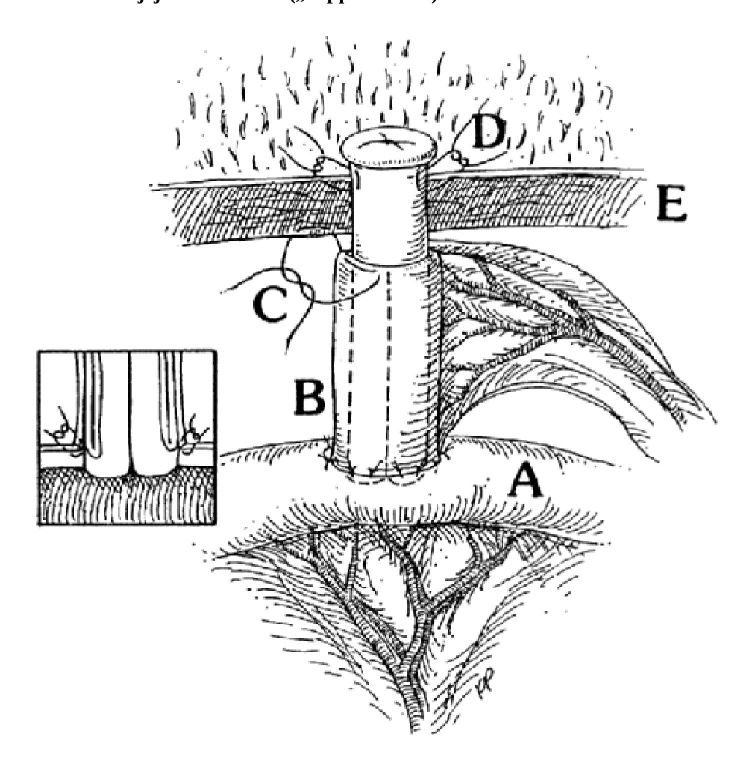
1. Der obere Gastrointestinaltrakt dieser Tiere ist dem des Menschen sehr ähnlich (Dressman et al. 1991; Kararli 1995). So sind die gastrointestinale Physiologie, die Morphologie und die Entleerungscharakteristik des caninen Magens dem menschlichen vergleichbar (Dressman 1986; Kararli 1995).
2. Bei Labradoren können Fisteln mit größeren intestinalen Lumina angebracht werden, da das Jejunum weiter ist als beispielsweise beim Beagle. Dies ist besonders dann wichtig, wenn Chyme und dessen Inhaltsstoffe (wie im Falle der Fistel-Chyme-Studie) möglichst quantitativ gesammelt werden müssen.
3. Canine Kontraktilitäts- und Motilitätsmuster von Magen und Dünndarm sind sowohl im prä- als auch im postprandialen Zustand den humanen ähnlich (Dressman et al. 1991).
4. Durch chronische Fistulierung kann jeder Hund als eigene Kontrolle fungieren und in zahlreichen Experimenten arbeiten.

5. Labradore akklimatisieren schnell an experimentelle Bedingungen. Dies erlaubt den Verzicht auf sedierende Begleitmedikation im Experiment. Eine solche würde die Motilität, den Transit und möglicherweise die gastrointestinale Hydrodynamik in unphysiologischer Weise beeinträchtigen (Ritschel 1987; Greenwood 1994).

Operative Präparation der Hunde

Die operative Vorbereitung der Hunde wurde von Veterinären der Firma Astra nach der Methode von Wilsson-Rahmberg et al. (1997) durchgeführt. Präoperativ wurden 1.5 ml Temgesic (Buprenorphin) verabreicht. Etwa 76 cm pylorusdistal wurde ein Stoma nach dem „Nippel-Fistel“-Typ angebracht. Der Außendurchmesser des caninen Jejunums an dieser Stelle betrug nach Messungen an drei Tieren 2.1 bis 2.7 cm. Diese Größenordnung ist mindestens noch erforderlich, um einen luminalen Zugang mit 1 cm Durchmesser zu legen. Die apikale Seite des Stoma wurde vertieft, um das Sammeln von Chyme zu erleichtern. Die Länge des abgebildeten Stoma betrug ca. 6 cm. Lage und Funktion der Fistel wurden endoskopisch (Opscope N 50, Shimadzu, Kyoto) mit $BaSO_4$ (2000 cps, 50 ml) geprüft. In gleicher Weise wurde die Einführtiefe der Titankanülen vor Versuchsbeginn für jedes Tier individuell ermittelt. Sie betrug für Nubbe z.B. 5.8 cm.

Fig. 16.1: Aufbau des jejunalen Stoma („Nippel-Fistel“)[241]



Legende

(A) Jejunum, (B) „Nippel-Ventil“, (C) vier weite horizontale Nähte, die die Faltung (Umstülpung) mit dem Peritoneum verankern, (D) Nähte zwischen Haut und Schleimhaut, (E) Muskel-Schicht

Folgende Gesichtspunkte sprechen für die Anlage eines luminalen Zuganges nach dem „Nippel-Fistel-Prinzip“ (Fig. 16.1):

1. Die Physiologie der gastrointestinalen Motilität wird bei dieser Technik nicht durch einen permanent implantierten Fremdkörper beeinflußt.
2. Die retrograde Motilität eines neural intakten Fistel-Segments wirkt ebenso wie die lateralen Flüssigkeitstaschen als „natürlicher Verschluß“ des Lumens. Ein Austritt

---

[241] aus: Wilsson-Rahmberg et al. 1997, Legende adaptiert

aggressiver intestinaler Flüssigkeit wird so verhindert. Die Fistel ist kontinent, weil sie als „natürliches Ventil“ funktioniert.

3. Aus diesem Grund ist der intestinale Zugang, also etwa Aspiration oder Injektion von Arzneistoffen und Fluiden unproblematisch. Die Lebensdauer und die Lebensqualität der Versuchstiere sind erhöht (Wilsson-Rahmberg et al. 1997). Sie können sich weitgehend ungehindert bewegen.

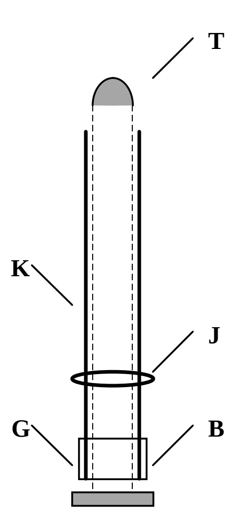
Konstruktion und Aufbau der Titanium-Fistel-Kanüle

Um aus der jejunalen Fistel (Stoma) intestinales Fluid (Chyme) zu gewinnen, mußte eine spezielle Kanüle für den Zugang zum Lumen entwickelt werden. An deren Eigenschaften sind folgende Anforderungen zu stellen:

- Das Material darf Felodipin weder in partikulärer Form adsorbieren, noch in gelöster Form absorbieren. Die innere Oberfläche muß glatt und inert sein.
- Die Einführtiefe der Kanüle muß auf jedes Versuchstier individuell abgestimmt und danach justiert werden können.
- Man sollte in der Lage sein, die empfindliche Mucosa der Fistel beim Einführen der Kanüle zu schützen.
- Das Lumen der Kanüle sollte groß genug sein, um quantitativ das Sammeln von Chyme und Felodipin zu ermöglichen.
- Die Kanüle sollte wiederverwendbar sein, mit Sammelgläsern versehen werden können und einfach am Versuchstier anzubringen sein.

Diese Bedingungen erfüllte die nachstehend konzipierte Titanium-Fistel-Kanüle (Fig. 16.2). Eine 8.2 cm lange Kanüle aus Titanium-V2A-Stahl wurde konstruiert. Ihr innerer Durchmesser beträgt 0.9 cm und ihr äußerer 1.1 cm. Sie ist zum Schutz der Fistel-Mucosa beim Einführen in die Fistel mit einem Teflon-Insert versehen. Dieses ist apikal gerundet und kann retrahiert werden. Ein Justierring fixiert die individuelle Lage der Kanüle für jedes Versuchstier. Der Adapter (G) dient zum Anbringen der Sammelgläser für Chyme, die Belüftungsrille (B) sorgt für den nötigen Druckausgleich.

Fig. 16.2: Skizze zum Aufbau der Titanium-Fistel-Kanüle



Tab.16.2: Legende zum Aufbau der Titanium-Fistel-Kanüle

Kürzel	Bezeichnung	Funktion
T	Teflon-Insert	Mucosaprotektion
J	Justierring	Fixierung der Einführtiefe
B	Belüftungsrille	Druckausgleich
G	Gummiadapter	Halter für Sammelgläser
K	Titankanüle	Sammeleinrichtung für Nippel-Fistel

Zubereitung der Felodipin-Suspensionen und -Lösungen

Modellarzneistoff

Felodipin (MW: 384.26 g/mol) wurde als Modellsubstanz für die Klasse der schwer wasserlöslichen Arzneistoffe herangezogen. Aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit ist zu erwarten, daß diese Stoffgruppe die die Lösungsgeschwindigkeit beeinflussenden Faktoren hinreichend stark diskriminiert. Dies ist Voraussetzung, um Veränderungen der Hydrodynamik in ihren Auswirkungen auf die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) von Arzneistoffen studieren zu können. Die LSG wiederum ist für gut resorbierbare, aber

schwer wasserlösliche Arzneistoffe die entscheidende Barriere für die systemische Resorption nach oraler Gabe (Amidon et al. 1980, 1995; Dressman et al. 1985, 1998).

Felodipin wurde in zwei Partikelgrößenverteilungen eingesetzt:

1. Felodipin Lot# 41688-01, Bezeichnung: „mikronisiert", „micronised", Partikelgröße: 3 µm (Median, d_{10} = 1.38 µm, d_{90} = 9.20 µm)
2. Felodipin Lot# coarseS 200-315, Bezeichnung: „grob-kristallin", „coarse", Partikelgröße: 236 µm (Median, d_{10} = 74 µm, d_{90} = 372 µm)

Das grob-kristalline Pulverkollektiv stellt eine Siebfraktion der Lot# 33038-02 (Astra Hässle, Mölndal) dar. Die zu verabreichende Dosis an Felodipin betrug 10 mg/200 ml.

Vorteile der Suspensionen

Die Darreichungsform der Suspension wurde der folgenden Vorteile wegen gewählt:

1. Die Pyloruspassage wird in keiner gastrointestinalen Motilitätsphase durch die Größe der Arzneiform behindert.
2. Es werden keine Hilfsstoffe verwendet, die die LSG des Felodipins selbst beeinflussen oder mit diesem interagieren können.
3. Parameter der Arzneiformung können nicht selbst zur Beeinflussung der LSG des Arzneistoffes beitragen. (Im Falle von Tabletten beispielsweise können deren Härte und Hilfsstoffkomposition die Zerfallszeit und damit auch die apparente LSG beeinflussen.)

Präparation der Matrix-Lösungen

Neben zahlreichen anderen Faktoren, die geeignet sind, die Magenentleerung, die Motilität und die Hydrodynamik des Magen-Darm-Traktes zu modulieren, sind vor allem das Volumen (Hunt et al. 1954, 1975, 1985) und die Zusammensetzung (Moore et al. 1981; McHugh et al. 1979, 1982) eines verabreichten Fluids zu nennen.

Tab.16.3: Material zur Herstellung der Matrix-Lösungen

Natriumchlorid	puriss. > 99.9 %	Merck, Darmstadt
Glucose	D (+), puriss. > 99.5 %	Kebolab, Spanga (Sweden)
Wasser	Aqua dem.	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Wasserbad	Lauda U 01	Lauda, Königshofen

Um die Spannbreite hydrodynamischer Zustände des Gastrointestinaltraktes zu simulieren, wie sie in einer alltäglichen Medikation eines Patienten auftreten könnten, wurden folgende Volumina und Kompositionen der Lösungen gewählt, die später auch als Matrizen für die Aufnahme der zu verabreichenden Arzneistoffpartikel in Form von Suspensionen dienten:

(A) 200 ml plasmaisotone Natriumchloridlösung (NaCl 0.9 % (w/v))
(B)200 ml 20 % -ige Glucose-Lösung (Glucose 20 % (w/v))

Eine Flüssigkeitsmenge von 200 ml entspricht etwa einem Glas Wasser. Damit ist volumetrisch eine hydrodynamische Situation geschaffen wie sie im Alltag eines Patienten bei Einnahme seiner Medikamente auftreten könnte. Um verschiedene Zustände zu simulieren und die Einflüsse der Hydrodynamik dadurch zu modulieren, wurden neben isotonen nicht-kalorischen Fluiden auch einfache kalorische Glucose-Lösungen verabreicht. Wird ein Energiegehalt von 4 kcal/g Glucose zugrundegelegt (Brener et al. 1983) betrug die Energiedichte der verwendeten Glucose-Lösung 0.8 kcal/ml.

Zubereitung der Felodipin-Suspensionen

Suspensionen aus mikronisiertem oder grob-kristallinem Felodipin wurden bereitet.

Tab.16.4: Material zur Herstellung der Felodipin-Suspensionen

HPMC	6 cps, Lot 62997-01	Shin-Etsu Ltd. (Japan)
Felodipin	Lot 41688-01 („micronised“)	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Felodipin	Lot coarseS 200-315 („coarse“)	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Alu-boats	1.12 ml	MicroKemi, Uppsala (Sweden)
Ultraschallbad	Lauda U 01/ IT -S	Lauda, Königshofen

Die Zubereitung der Suspension aus mikronisiertem Felodipin erfolgte in folgenden Schritten: (1) 10.00 mg mikronisiertes Felodipin wurden in einen 50 ml Erlenmeyerkolben eingewogen. (2) Eine 1.5 % -ige (w/w) Lösung von HPMC 6 cps wurde bereitet und auf Raumtemperatur (20 °C) abgekühlt. (3) Max. 20 min. vor der Administration an die Hunde wurde (2) zu (1) gegeben und im Ultraschallbad bei 20 °C desagglomeriert. Erst unmittelbar vor der Verabreichung an die Versuchstiere (~ 1 min.) wurde die so erhaltene konzentrierte Stammsuspension mit Matrixlösung (A) oder (B) ad 200 ml vereinigt. Das Überziehen der Partikel mit HPMC 6 cps reduziert die interpartikuläre Attraktion und vermindert dadurch die Neigung zur Agglomeration ohne daß die Viskosität der Dispersion dabei nennenswert ansteigt. Die Zubereitung der Suspension aus grob-kristallinem („coarse“) Felodipin erfolgte wegen dessen Neigung zur Sedimentation in anderer Weise: (1) 10.00 mg an grob-kristallinem Felodipin wurden in Aluminiumschiffchen („Alu-boats“) eingewogen und in 50 ml Erlenmeyerkolben für den Transport in die Tierlabors geschützt. (2) Die Matrixlösungen wurden separat bereitet. (3) Die Suspension entstand nun „in situ“, nachdem die Felodipinpartikel mit einem geeigneten Trichter und dem orogastrischen Tubus in den Magen des Hundes verbracht und die entsprechenden Matrixlösungen zugeführt worden waren. Dabei war durch Vorbenetzen und Nachwaschen sicherzustellen, daß die eingewogene Substanzmenge quantitativ administriert wurde. Die beschriebenen Herstellungsverfahren stellten sicher, daß sich nicht mehr als 0.05 % der jeweiligen Felodipindosis bereits vor Versuchsbeginn in vitro lösen konnten.

Zubereitung der Felodipin-Lösungen

Zur Ermittlung der relativen Bioverfügbarkeit wurde Felodipin oral auch in Lösung appliziert.

Tab.16.5: Material zur Herstellung der Felodipin-Lösungen

Polysorbat 80	Tween 80	ICI Spec. Chem., Essen
Felodipin	puriss. > 99 % aus Isopropanol	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Alu-boats	1.12 ml	MicroKemi, Uppsala (Sweden)
Ethanol	99 % (V/V), gradient grade	Merck, Darmstadt
Ultraschallbad	Lauda U 01/ IT -S	Lauda, Königshofen

Die Zubereitung der Felodipin-Lösungen zur Ermittlung der relativen Bioverfügbarkeit wurde wie folgt vorgenommen: (1) 10.00 mg Felodipin wurden in graduierte Meßkolben eingewogen. (2) Mit ~ 2 ml Ethanol 99 % wurden die Kristalle benetzt und vorgelöst. (3) 20 ml Polysorbat 80 in einer Konzentration von 1.5 % (w/v) wurden zugegeben. (4) Mit Matrixlösung wurde quantum satis aufgefüllt. Das beschriebene Herstellungsverfahren wurde dergestalt entwickelt, daß die Solubilisationskapazität der so erhaltenen Lösung ausreicht, um eine Repräzipitation im Gastrointestinaltrakt des Versuchstieres nach Administration zu verhindern. Die Solubilisationskapazität wurde geprüft, indem 200 ml einer solchen Felodipinlösung sukzessive mit a) einer 0.1 N NaOH-Lösung und b) einer 0.1 N HCL–Lösung (Merck, Darmstadt) verdünnt wurden. Hierbei war kein Tyndall-Effekt zu beobachten.

16.2.2 Experimentelles Protokoll

Administration der Fluide

Nach einer Phase der Akklimatisation im Tierlabor, in der die Labradore sich u.a. an den prinzipiellen Ablauf orogastrischer Intubation, Versuchsumgebung, Material und Operatoren gewöhnt hatten, kamen die Tiere einmal pro Woche zufällig ausgewählt in einem Experiment zum Einsatz. Dieses begann stets etwa zur gleichen Tageszeit, typischerweise zwischen 8 und 9 Uhr. 16 h vor Versuchsbeginn hatten sie keinen Zugang mehr zu Nahrung, 1 h vor Versuchsbeginn keinen Zugang zu Wasser. Die

Eliminationsphase nach einem Experiment mit Arzneistoff betrug bei einer Plasmaeliminationshalbwertszeit von 4.7 h (Bäärnhielm et al. 1986) 1 Woche. Die Arzneistoffdosis betrug 10 mg. Unmittelbar nach Beendigung des Experiments erhielten die Tiere ausreichend Wasser, da insbesonders nach Verabreichung der hyperosmotischen Glucose-Lösung eine Exsikkose zu befürchten war. Die Labradore wurden in speziellen „Schlingen“ stehend positioniert. Diese erlaubten dem Tier ein verhältnismäßig entspanntes Arbeiten. Es konnte sich bei aufrechter Haltung in die Schlingen legen, falls es beim Stehen ermüdete. Die Vorrichtung befand sich auf einer höhenverstellbaren Hebebühne („Lift“).

Tab.16.6: Material zur Verabreichung der Felodipin-Suspensionen und -Lösungen

Orogastrischer Tubus	80 cm, CH/FG 22	Pharma-Plast/Maersk Med., Lynge (DK)
Glasspritzen	20, 100 ml	Kebolab, Spanga (Sweden)
Lift	Wiktor TR 100	Constella Verken, Borlänge (Sweden)

Die Titaniumkanüle wurde in die Fistel eingeführt und mit einem semi-flexiblen Band abdominal fixiert. Das Teflon-Insert wurde retrahiert, hierbei ausfließendes Chyme (~1 bis 5 ml) verworfen. Mithilfe eines zentral gelochten Beißholzes wurde der Hund oral intubiert. Der Verlauf des orogastrischen Tubuses im Oesophagus wurde manuell kontrolliert. Innerhalb von max. 1 min. erfolgte nun die eigentliche Administration. Mit 100 ml der jeweiligen Matrix-Lösung wurde das Tubuslumen vorbenetzt. 20 ml der jeweiligen Arzneistoffsuspension wurden dann rasch verabreicht: Start des Experiments, die Zeit wurde genommen. Mit der verbliebenen Matrix wurden alle mit der Suspension in Kontakt gekommenen Gerätschaften nachgespült und die verbliebene Matrix dem Tier verabreicht. Visuelle Überprüfung des Tubus‘ zeigte keine Arzneistoffpartikelreste. Analog wurde bei Verabreichung der Felodipinlösungen in Vergleichsexperimenten verfahren.

Probennahme

Chyme-Proben

Inkremente von 10 ml intestinalen Fluids wurden in kalibrierten Gefäßen gesammelt. Diese waren in Verbindung mit dem Ausgang der Titanium-Kanüle. Gelöstes Felodipin war niemals mit anderem Material denn Glas oder Titanium in Kontakt. Die Zeitintervalle für jedes Inkrement wurden notiert. Die Chyme-Proben wurden bei 20 °C zentrifugiert (5000 g, 8 min.), um partikuläres Material (Mucosa, Haare, etc.) und ungelöstes Felodipin abzutrennen. Dadurch wurde einer weiteren Auflösung des Felodipins in vitro Einhalt geboten. Der Überstand wurde der Analytik zugeführt.

Tab.16.7: Material zur Abnahme und Aufbereitung der Chyme-Proben

Vial	Venoject plain NSC	Terumo, Italy
Dokumentation	LIMS	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Zentrifuge	Universal 30 RF	Hettich, Tuttlingen

Blutplasma-Proben

Zur Kalkulation pharmakokinetischer Parameter wurden den „foreleg-veins" der Tiere wechselweise Blutproben nach folgendem Schema entnommen: vor der Administration (Zeitpunkt = 0 h) und 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5, 7, 24 h nach der Verabreichung der Arzneistoffsuspensionen oder -Lösungen.

Tab.16.8: Material zur Abnahme und Aufbereitung der Blutplasma-Proben

Vial	Venoject Lithium-Heparin	Terumo, Italy
Dokumentation	LIMS	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Zentrifuge	Rotina 48 RS	Hettich, Tuttlingen

2-3 ml Blut wurden mit Venoject-Vials abgenommen und max. 1 h auf Eis gelagert. Dann wurde bei 4 °C zentrifugiert (4000 g, 10 min.). Das Plasma wurde bei –20 °C bis zur Analyse des Felodipins gefroren.

16.2.3 Analytisches Protokoll

Gastrointestinale Flußraten

Zur Ermittlung der differentiellen gastrointestinalen Flußraten (DFR) im oberen Gastrointestinaltrakt wurde intestinales Fluid in Inkrementen zu 10 ml 76 cm pylorusdistal durch die Fistel gesammelt. Die Quotienten dieser Volumeninkremente und der hierfür benötigten Zeitintervalle (t_{n+1} - t_n) liefern die Werte der differentiellen gastrointestinalen Flußraten (DFR) in (ml/min.).

$$DFR = \frac{10}{t_{n+1} - t_n}$$

Werden die so erhaltenen Flußraten über den Zeitraum des Experimentes gemittelt (Median), so resultieren die „mittleren differentiellen Flußraten“ (MDFR, MFR). Aufgrund der reaktiven Karenzphase des gastrointestinalen „feed-back“-Mechanismuses auf rezeptiver und humoraler Ebene einerseits und des übermäßigen Gallenflusses gegen Versuchsende andererseits wurden die Daten der ersten und der letzten 10 % des insgesamt wiedergefundenen Volumens nicht in die Berechnungen integriert. Die Chyme-Wiederfindungsquote (V_R) wurde bezogen auf das administrierte Ausgangsvolumen von 200 ml. T (50 %) oder T_{50} bezeichnet die Länge des Zeitintervalls, um 100 ml intestinales Fluid zu erhalten.

Felodipinkonzentrationen in Plasma und intestinalem Fluid

Die Bestimmung der Konzentration von Felodipin in Plasma und intestinalem Fluid (Chyme) wurde nach einer von Ahnoff (1984) für Astra entwickelten Methode (BA-079) vorgenommen. 1.0 ml des auf Raumtemperatur aufgetauten (mind. 1 h auf 20 °C) und homogenisierten Plasmas (oder Chymes) wurden mit 1 ml Wasser (Milli-Q) versetzt und anschließend mit 1.0 ml Toluol (Fisher, ACS gereinigt durch Destillation) extrahiert (Wiederfindung > 95 %). Dieses enthielt einen internen Standard (H 165/04, 50 nmol/l) welcher dem Felodipin ähnliche Eigenschaften besitzt. 3 µl des Extraktes wurden auf die GC-Säule gegeben (Chrompack 7450, 25 m, 0.2-0.3 mm ID,

deaktiviert und überzogen mit 0.12 µm CP sil 5 polymethylsiloxan). Als Trägergas diente Helium (Fluß: 0.35 m/s, 1.4 bar). Ofentemperaturgradient: 130 °C (2 min.) +20 °C/min. bis 230 °C, isotherm (4 min.), +20 °C/min. auf 270 °C für 6 min.. Die Bestimmung erfolgte bei 300-350 °C mittels Elektroneneinfang-Detektor (^{63}Ni) (HP 5972 Mass. Spectr., Hewlett Packard, USA). Als Gaschromatograph diente ein HP 5890 Ser. II (Hewlett Packard, USA). Die Elutionszeit für Analyt und internen Standard betrug 13 bzw. 13.5 min.. Zur Quantifizierung wurden 3 Blind-Proben ebenso behandelt wie beschrieben. Diesen wurden 10 µl einer methanolischen (Merck, Darmstadt) Felodipinlösung (10 µmol/l) zugesetzt. Die Peakhöhenverhältnisse zum internen Standard wurden berechnet. Der Mittelwert wurde zur Kalkulation der Felodipinkonzentration in Blutplasma und Chyme herangezogen. Die minimal bestimmbare Konzentration an Felodipin betrug 0.5 nmol/l. Die Präzision war dann mit einer rel. Standardabweichung (RSD) von < 10 % noch akzeptabel.

Ermittlung der Plasma-Daten

Die Konzentrationen an gelöstem, aber nicht absorbiertem Felodipin im gesammelten intestinalen Fluid (F_{CDNA}) und im Blutplasma wurden über die Peakhöhenverhältnisse von relativer Peakhöhe des Analyten über den internen Standard in der Probe zur relativen Peakhöhe des Analyten über den internen Standard bei der Kalibration ermittelt. Zur Charakterisierung der Blutplasmaspiegel von Felodipin in Ausmaß und Geschwindigkeit wurden anhand der ermittelten Konzentrationen folgende Kennzahlen errechnet: AUC_{24} und AUC_7 repräsentieren die Flächen unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 h (AUC_{24}) bzw. bis 7 h (AUC_7) nach der Applikation der Dosis. Die Berechnung erfolgte mithilfe der Trapezregel.

$$AUC_{0 \rightarrow t_n} = \sum_{1}^{k} \frac{1}{2} \cdot (t_{n+1} - t_n) \cdot (c_{n+1} + c_n)$$

wobei k die Anzahl der Trapeze kennzeichnet.

Die relative Bioverfügbarkeit Frel (%) der Felodipinsuspensionen wurde gegen die entsprechende orale Lösung gleicher Dosis bestimmt zu:

Frel (%) = (AUC-susp./AUC-oral)*100

Parameter für die Geschwindigkeit der Resorption waren die maximale Plasmakonzentration Cmax, und die Zeit zwischen Applikation und Erreichen derselben (Tmax). Die Werte wurden diskret ermittelt. Dies hat den Vorteil, daß kein Kompartimentmodell postuliert werden muß, mit dem möglicherweise a posteriori ein Auswertefehler induziert würde.

Gallensalze in intestinalem Fluid

Die Konzentration an Gallensalzen in intestinalem Fluid wurde mithilfe eines Test-kits (Enzabile®, Nycomed, Norway) bestimmt.

Testprinzip

Die Bestimmung zielt spezifisch auf die Gruppe der 3-α-hydroxy-Gallensäurederivate (BA). Diese werden mittels 3-α-hydroxysteroidhydrogenase (3-α-HSDH) und NAD^+ zu den entsprechenden 3-keto-Derivaten umgesetzt. Das dabei entstehende $NADH+H^+$ reagiert mit Nitrobluetetrazolin (NBT) diaphorasekatalysiert zu NAD^+ und Formazan. Letzteres wird kolorimetrisch bei 540 nm detektiert.

Vorgehensweise

200 µl zu untersuchendes Chyme wurden mit 500 µl Reagenz (3-α-HSDH , 65 mmol/l NBT, 1.0 mmol/l NAD^+) versetzt und bei 37 °C 15 min. inkubiert. Mit Salzsäure (200 mmol/l) wurde dann der entstehende Komplex stabilisiert. Zur Quantifizierung wurden 5 Standards der Konzentrationen 5, 25, 50, 75, 100 µmol/l hergestellt und mit ihnen ebenso verfahren wie mit den Chyme-Proben. Die Standards enthielten Glycochenodeoxycholsäure (GCDC). Die Konzentration an 3-α-hydroxy-Gallensäurederivaten wurde gegen Blind-Proben (Matrix: Milli-Q-Wasser) bei 540 nm in PMMA-Küvetten (Brand, Wertheim) gemessen (Spectrophotometer U-3000, Hitachi, Kyoto).

Linearität, Empfindlichkeit und Richtigkeit

Fünf Standards der Konzentrationen 5, 25, 50, 75, 100 µmol/l wurden je dreimal vermessen. Die verwendete Kolorimetriemethode war im Bereich von 20 – 100 µmol/l linear (Geradensteigung = 0.0032, Ordinatenabschnitt = 0.138, R^2 = 0.978), aber erkennbar nicht sehr empfindlich. Konzentrationsunterschiede von weniger als 10 µmol/l konnten nicht sicher reproduziert werden. Um auch höhere Konzentrationen an Gallensalzen (BA) bestimmen zu können, wurden Standards von 200 und 400 µmol/l in mehreren Schritten in den linearen Bereich mit Milli-Q-Wasser verdünnt und sowohl vor als auch nach dem Verdünnungsschritt vermessen. Abweichungen von bis zu 16 % mußten dabei toleriert werden. Zur Überprüfung der Richtigkeit unserer Methode wurde das Reagenzgemisch mit Natriumtaurocholat (97 % TLC, Sigma-Aldrich, Steinheim) bekannter Konzentration versetzt und die Wiederfindung ermittelt. Sie betrug 94 – 103 %. Es ist aber dennoch möglich, daß Gallenpigmente, die in wechselnden Quantitäten im Chyme der Proben enthalten sein können, durch Eigenabsorption zu einer Verfälschung einzelner Meßergebnisse führen. Diese enzymatische Methode ist daher für Chyme-Proben als suboptimal zu beurteilen.

pH-Wert des intestinalen Fluids

Die pH-Werte des intestinalen Fluids (Chyme) wurden für jede Probe einzeln bestimmt. Das pH-Meter (PHM 83 Autocal, Radiometer, Kopenhagen, DK) wurde täglich auf einen Bereich von pH 1 - 11 mit 3 Pufferlösungen kalibriert. Die Proben wurden in der Regel am Tag des Experiments bei 20 °C vermessen. Die pH-Werte der Ausgangssuspensionen vor der Applikation wurden gemessen (n=3) und sind für folgende Matrizen tabelliert: 0.9 % NaCl-Lösung, 5 % Glucose-[242] und 20 % Glucose-Lösung.

[242] Die 5 % Glucose-Matrix fand nur in Kontrollversuchen Verwendung.

Tab.16.9: pH-Werte der Ausgangssuspensionen vor der Applikation

pH	0.9% NaCl	5% Glc	20% Glc
MW	7.42	7.45	7.28
SD	0.11	0.05	0.07

Osmolalität des intestinalen Fluids

Die Osmolalität des intestinalen Fluids (Chyme) wurde für jede Probe einzeln nach dem Prinzip der Gefrierpunktserniedrigung bestimmt. Das Micro-Osmometer (3 MO, Advanced Instr. Inc., Mass. USA) wurde täglich auf einen Bereich von 50 – 290 – 850 mOsm. kalibriert. Die Proben wurden in der Regel am Tag des Experiments bei 20 °C vermessen. Die Osmolalität der Ausgangssuspensionen vor der Applikation betrug für die folgenden Matrizen (n=3, MW ± SD):

Tab.16.10: Osmolalität der Ausgangssuspensionen vor der Applikation

mOsm./kg	0.9% NaCl	5% Glc	20% Glc
MW	283	293	1172
SD	1	2	4

Löslichkeit von Felodipin in intestinalem Fluid

Für die Bestimmung der Löslichkeit von Felodipin in intestinalem Fluid wurden Fraktionen derselben Chyme-Proben (Zeitpunkte) herangezogen, die auch für die Gallensalzbestimmungen Verwendung fanden. Mikronisiertes Felodipin wurde den Proben im Überschuß (ca. 500 bis 2500*C_s) zugesetzt. Bei 37 °C wurden diese dann im Inkubator unter Verschluß geschüttelt bis nach 3 Tagen keine weitere Konzentrationsänderung an Felodipin im Chyme festzustellen war.

Tab.16.11: Material zur Durchführung der Löslichkeitsbestimmungen von Felodipin in Chyme

Teflonfilter	Minisart SRP 25	Sartorius, Göttingen
Inkubator	Memmert 400	Memmert, Schwabach
Glasspritzen (syringe)	Fortuna Optima Luer Lock	Fischer, Frankfurt
Ethanol	99 % (V/V), gradient grade	Merck, Darmstadt
Digitalthermometer	BD 6D1	BectonDickinson, Heidelberg

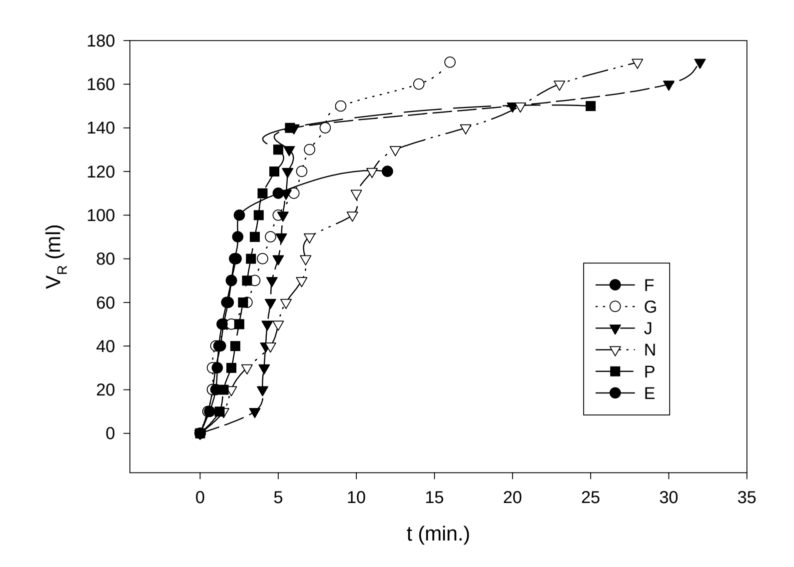
Zur Probennahme mußte präzipitiertes Proteinmaterial und ungelöstes Felodipin von Chyme separiert werden. Mit vorgewärmten (37 °C) Glasspritzen und Filtern wurde das Chyme in ebenfalls vorgewärmte Glasvials filtriert. 1.0 ml des erhaltenen Filtrats wurden mit Ethanol 99 % verdünnt (1:1), um eine Repräzipitation gelösten Felodipins zu verhindern. Wie bereits beschrieben, wurde der Analyt nach entsprechender Verdünnung gaschromatographisch quantifiziert.

16.3 Ergebnisse und Diskussion

16.3.1 Volumenstrom

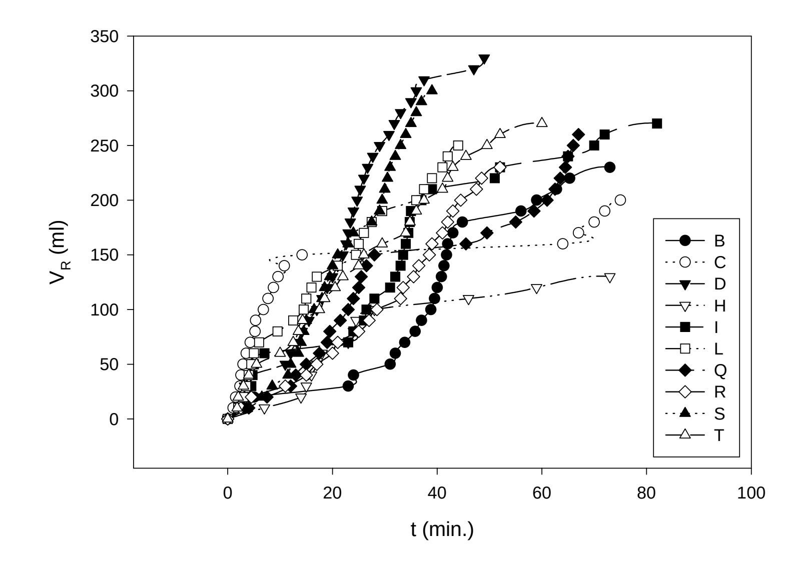
Die folgenden Abbildungen (Fig. 16.3-4) verdeutlichen den individuellen Verlauf des kumulativ aspirierten Volumens an intestinalem Fluid (Chyme) bei den ausgeführten Experimenten. Die Fluide wurden an den jejunalen Fisteln gewonnen.

Fig. 16.3: Zeitlicher Verlauf des kumulativ aspirierten Volumens (V_R) an intestinalem Fluid bei dem Labrador Nubbe nach Administration von 200 ml NaCl-Lösung 0.9 %.



Nach Gabe der NaCl-Lösungen 0.9 % ist initial ein deutlich steilerer Anstieg der Kurven zu beobachten als nach Verabreichung der Glucose-Lösungen 20 %. Der Zeitraum zur Gewinnung der intestinalen Fluide ist kürzer, die Mengen kumulativ gesammelten Chymes sind nach Gabe der NaCl-Lösungen 0.9 % geringer als nach Verabreichung der Glucose-Lösungen 20 % (Fig. 16.4).

Fig. 16.4: Zeitlicher Verlauf des kumulativ aspirierten Volumens (V_R) an intestinalem Fluid bei den Labradoren Nubbe und Nixon nach Administration von 200 ml Glucose-Lösung 20 %.



16.3.2 Wiederfindung der administrierten Fluide

Die nachfolgenden Tabellen (Tab. 16.12-14) informieren über die an den jejunalen Fisteln wiedergefundenen und zuvor oral administrierten Fluide. Zur Auswertung wurden nur diejenigen Experimente herangezogen, bei denen mindestens 70 % des verabreichten Fluidvolumens wiedergefunden wurden[243].

[243] Die streßsensible gastrointestinale Motilität der Versuchstiere mußte sich zuerst an die „Normalität“ der experimentellen Situation anpassen. Da es sich bei Experiment # A um das erste Experiment handelte, wurden die hierbei gewonnen Daten nicht in die Kalkulationen einbezogen.

Tab.16.12: Fistulär wiedergefundenes Volumen (V_R) intestinalen Fluides in Prozent der oral verabreichten Fluidmenge: 0.9 % NaCl (200 ml), Nubbe.

Typ	Experiment[244] #	V_R (%)	T_{50} (min.)
m	A	95	41.3
m	E	75	12.3
m	F	70	2.4
c	G	100	4.5
c	J	100	5.2
c	K	40	inf.
c	N	100	7
c	P	90	3.5
Median		**90.0**	**4.9**
1. Quartil		73.8	3.5
3. Quartil		100.0	7.0

Tab.16.13: Fistulär wiedergefundenes Volumen (V_R) intestinalen Fluides in Prozent der oral verabreichten Fluidmenge: 20 % Glucose (200 ml), Nubbe.

Typ	Experiment #	V_R (%)	T_{50} (min.)
m	B	135	35.8
m	C	130	4.3
m	D	200	13.2
c	H	70	28
c	I	165	24
c	L	150	6
Median		**141.7**	**18.6**
1. Quartil		115.0	6.0
3. Quartil		153.8	28.0

[244] Die einzelnen Experimente wurden zur eindeutigen Identifikation mit Buchstaben versehen.

Tab.16.14: Fistulär wiedergefundenes Volumen (V_R) intestinalen Fluides in Prozent der oral verabreichten Fluidmenge: 20 % Glucose (200 ml), Nixon

Typ	**Experiment** #	**V_R** (%)	**T_{50}** (min.)
s	Q	150	19.5
m	S	180	12
c	R	150	20
c	T	155	13.5
Median		**152.5**	**16.5**
1. Quartil		150.0	12.8
3. Quartil		157.9	19.8

Legende zu den vorstehenden Tabellen

T_{50} kennzeichnet die Zeit, um 100 ml intestinales Fluid an der jejunalen Fistel zu aspirieren. Die Rubrik „Typ“ erfaßt, ob es sich um ein Experiment bei Koadministration von mikronisiertem (m), grob-kristallinem (c) oder gelöstem Felodipin (s) handelte.

Das fistulär wiedergefundene Volumen (V_R) der oral verabreichten Fluidmenge betrug für 0.9 % NaCl (200 ml) 70 bis 100 %. Dabei wurde die Hälfte des eingesetzten Volumens innerhalb der ersten 5 bis 6 Minuten nach Beginn der Aspiration von Chyme gesammelt. Nach Verabreichung von 200 ml Glucose-Lösung 20 % wurden in jedem Falle weit mehr als 100 % wiedergefunden. Die Wiederfindung war im Mittel bei Nubbe > 140 %, bei Nixon sogar > 150 %. Die Mediane der wiedergefundenen Volumina unterscheiden sich in Nubbe nach Gabe der beiden unterschiedlichen Matrizen signifikant (Mann-Whitney-Test, P=0.030). Die Mediane der wiedergefundenen Volumina nach Gabe von Glucose-Lösung 20 % sind dagegen in den getesteten Labradoren nicht signifikant verschieden (Mann-Whitney-Test, P=0.290). Es dauerte mehr als 18 min. (Nubbe) bzw. mehr als 16 min. (Nixon) um ein Chyme-Volumen zu sammeln, das der Hälfte des administrierten Volumens entsprach. Diese Befunde waren in hohem Maße konsistent. Sie deuten auf einen massiven Wasser-Efflux in das Lumen, hervorgerufen durch Verabreichung hypertoner Glucose-Lösung. Diese Behauptung wird durch die Daten zur Messung der Osmolalität des gesammelten Chymes erhärtet werden.

Fazit: Mit der angewandten Fistel-Chyme-Methode ist eine quantitative Wiederfindung orogastrisch verabreichten Fluides möglich. Nach Administration hypertoner Glucose-Lösung ist die Wiederfindung substantiell größer als nach Administration isotoner Lösung.

Halbwertszeit der Magenentleerung und gastrointestinale Rückkopplung

Kurze Zeit nach Verabfolgung der oralen Lösungen konnte erstes Chyme fistulär aspiriert werden. Dieses Material entstammte zu einem großen Teil bereits dem Magen. Das ergibt sich aus den Messungen der Osmolalität nach Gabe der Glucose-Lösungen (vgl. 16.3.3). T_{50} kennzeichnet die Zeit, um 100 ml intestinales Fluid an der jejunalen Fistel zu aspirieren. Diese lag nach Verabfolgung von NaCl-Lösung bei durchschnittlich 5 min. Nach Gabe der Glucose-Lösungen nahm T_{50} mit 16.5 bis 18.6 min. deutlich größere Werte an. Dennoch waren diese Zeitspannen wesentlich kürzer als aufgrund literaturgestützter Daten zu erwarten war. Die Dauer der Magenentleerung hängt jedoch wesentlich von der nachhaltigen Aktivierung spezifischer Rezeptoren ab. Kohlenhydratspezifische Chemorezeptoren des Dünndarms verzögern die Magenentleerung durch Aktivierung eines vagalen (proximaler Dünndarm) oder spinal-afferenten (distaler Dünndarm) Rückkopplungs-Mechanismuses („feed-back“). Dabei ist der retardierende Effekt etwa dreimal stärker ausgeprägt, wenn die im unteren Viertel des Dünndarms lokalisierten Rezeptoren angesprochen werden (Mayer 1994).

Fazit: Durch die permanente Subtraktion des Chymes wurde der Beitrag des distalen feed-back in Anwendung der Fistel-Chyme-Methode eliminiert. Im Gegensatz zu Experimenten ohne Wegnahme intestinalen Fluids resultierten daher mit Glucose-Lösungen hierbei vergleichbar kürzere Magenentleerungszeiten. Die gastrointestinale Rückkopplung war vermutlich nicht vollständig exprimiert. Das spiegelt sich im temporalen Verlauf der Wiederfindung des administrierten Volumens wieder.

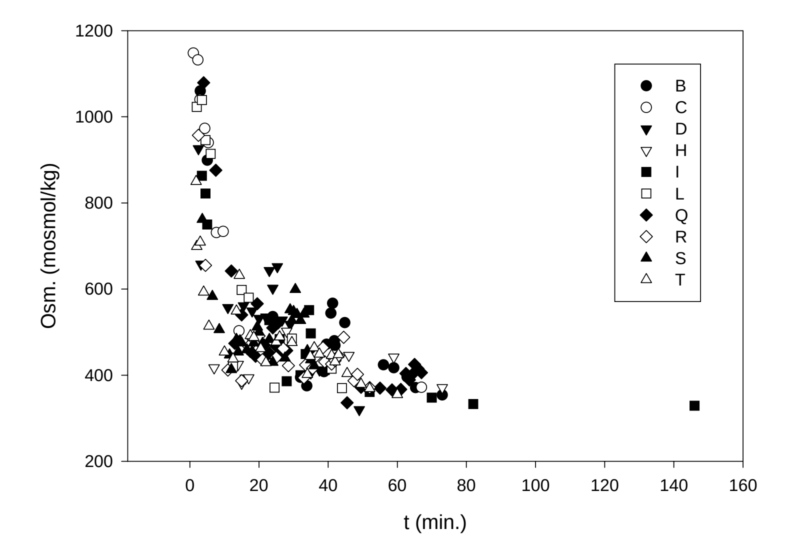
16.3.3 Osmolalität, Löslichkeit, Gallensalzkonzentration und pH-Wert

Die meisten gastroenterologisch orientierten Arzneistoff- und Arzneimittelstudien unter Einsatz von Hunden wurden am Beagle durchgeführt. Für diese Spezies

existieren daher zahlreiche anatomische, physiologische und biochemische Daten. Für Labradore gibt es hierzu vergleichsweise weniger Informationen und so schien die Gewinnung von Daten zu weiteren intestinalen Parametern (pH-Wert, Osmolalität, Gallensalzkonzentrationen etc.) auch vor dem Hintergrund der anatomischen Ähnlichkeit des Gastrointestinaltraktes von Mensch und Labrador und der generellen Bedeutung dieser Daten für die Lösungsgeschwindigkeit von oral applizierten Arzneistoffen nicht uninteressant.

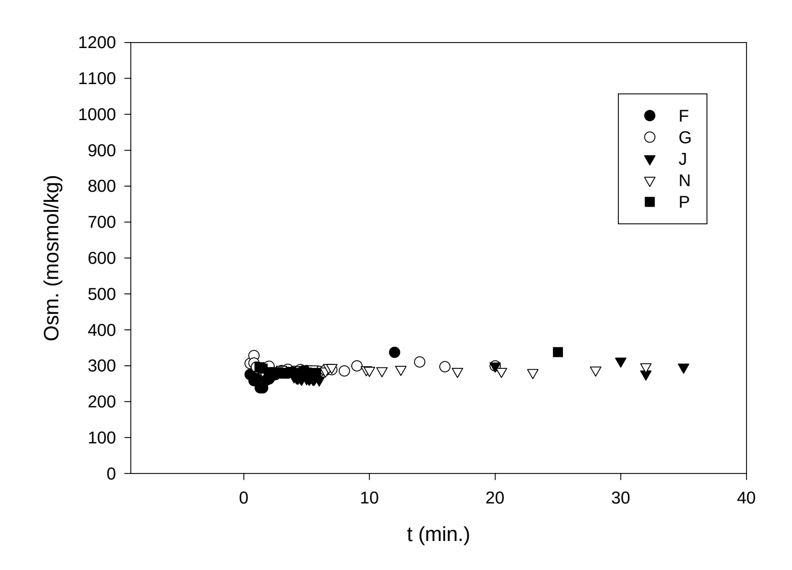
Osmolalität

Fig. 16.5: Osmolalität des jejunalen Fluides am Aspirationsort bei Nubbe und Nixon im zeitlichen Verlauf nach oraler Administration von 200 ml Glucose 20 %. (190 Meßdaten einzelner Experimente).



Die nominalen Osmolalitäten der Ausgangsmatrices betrugen 1172 mOsm. (Glc. 20 %) und 283 mOsm. (NaCl 0.9 %). Nach Verabfolgung isotoner NaCl-Lösung blieb die jejunale Osmolalität des Chymes nahezu konstant (Fig. 16.6). Die meisten Werte bewegten sich im Bereich von 240 bis 340 mOsm.. Im Falle einer hypertonen Lösung war dies anders. Nach Aufnahme von 20 %-iger Glucose-Lösung tendierte das Intestinum dazu, den hypertonen Zustand im Lumen durch Sekretion von Wasser zu kompensieren. Die Osmolalität des Chymes sank in einem klar erkennbaren Trend von stark hypertonen Werten um 1000 mOsm. auf physiologische Größenordnungen um 350 mOsm.. Dieser Prozeß benötigte allerdings einige Zeit, und so bewegten sich die Daten der meisten Experimente selbst nach 40 min. noch oberhalb von 400 mOsm.. Dieses Resultat galt für beide Labradore gleichermaßen (Fig. 16.5).

Fig. 16.6: Osmolalität des jejunalen Fluides am Aspirationsort bei Nubbe im zeitlichen Verlauf nach oraler Administration von 200 ml NaCl 0.9 %. (81 Meßdaten einzelner Experimente).



Sättigungslöslichkeit von Felodipin in intestinalem Fluid

Tab.16.15: Sättigungslöslichkeit (C_s) von Felodipin (µg/ml) in intestinalem Fluid: Nubbe, 0.9 % NaCl

Exp.#	1. Quart.	3. Quart.	Min.	Max.	MW	Median
E	28.6	66.6	0.4	128.3	53.2	**42.0**
F	6.6	10.0	3.9	10.7	7.9	**9.3**
G	2.5	23.6	0.4	24.4	12.1	**9.4**
J	0.0	0.2	0.0	0.5	0.2	**0.0**
E	7.9	45.3	6.9	146.7	44.3	**14.4**
P	0.0	0.4	0.0	6.5	1.4	**0.2**
Median						**9.3**

Tab.16.16: Sättigungslöslichkeit (C_s) von Felodipin (µg/ml) in intestinalem Fluid: Nubbe, 20 % Glucose

Exp.#	1. Quart.	3. Quart.	Min.	Max.	MW	Median
B	11.8	92.6	0.4	272.8	73.1	**29.5**
C	7.1	7.4	7.0	7.6	7.3	**7.3**
D	0.2	73.9	0.0	183.7	55.3	**18.8**
H	1.9	28.8	0.6	63.6	20.9	**9.8**
I	0.1	0.5	0.0	460.0	76.8	**0.3**
Median						**9.8**

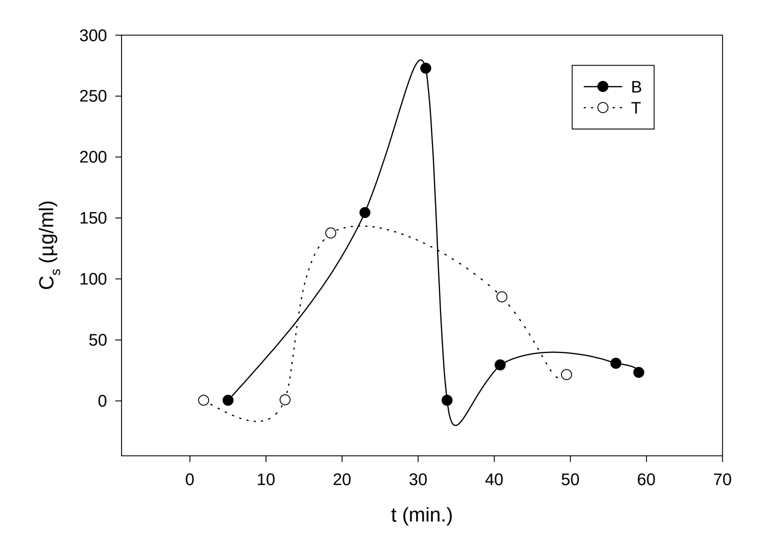
Tab.16.17: Sättigungslöslichkeit (C_s) von Felodipin (µg/ml) in intestinalem Fluid: Nixon, 20 % Glucose

Exp.#	1. Quart.	3. Quart.	Min.	Max.	MW	Median
Q	0.6	18.3	0.4	35.4	12.3	**6.7**
R	0.8	108.2	0.7	215.6	72.4	**0.9**
S	62.1	113.8	11.7	115.1	79.8	**112.6**
T	0.9	85.3	0.5	137.6	49.2	**21.5**
Median						**14.1**

Die Löslichkeit von Felodipin wurde in zahlreichen Chyme-Proben bestimmt (Tab. 16.15-17). Sie war in vielen Fällen sehr viel größer als die Löslichkeit in reinem Wasser, die ungefähr bei 0.5 µg/ml (20 °C) bis 1.2 µg/ml (37 °C) liegt (Felle et al.

1981, 1984). Erstaunlicherweise variierte die Löslichkeit innerhalb der einzelnen Versuche enorm. Die Spanne reichte z.B. von 0.5 µg/ml bis 25 µg/ml (Exp# G) oder bis 128 µg/ml (Exp# E), oder sogar von 0.5 µg/ml bis 273 µg/ml (Exp# B) oder 460 µg/ml (Exp# I). Exemplarisch stellt der folgende Graph (Fig. 16.7) die zeitliche Veränderung der Sättigungslöslichkeit (C_s) von Felodipin in intestinalem Fluid nach Administration von 200 ml Glucose-Lösung dar. Nach Verabreichung von isotoner NaCl-Lösung ergibt sich ein ähnliches Bild.

Fig. 16.7: Zeitliche Veränderung der Sättigungslöslichkeit (C_s) von Felodipin in intestinalem Fluid nach Administration von 200 ml Glucose 20 % bei Nubbe (B) und Nixon (T).



Fazit: Die Löslichkeit von Felodipin in intestinalem Fluid ist in-vivo nicht konstant sondern ändert sich stark im zeitlichen Verlauf der Lösungsgeschwindigkeits-Experimente.

Intestinale Gallensalzkonzentration und Löslichkeit von Felodipin

Die Löslichkeit und damit die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) lipophiler Arzneistoffe kann erheblich durch Salze der Gallensäuren gesteigert werden. Die löslichkeitssteigernde Wirkung („solubility ratio“) ist dabei umso ausgeprägter, je größer der dekadische Logarithmus des K_D-Wertes ist (Mithani et al. 1996). Felodipin ist sehr lipophil. Seine Löslichkeit ist praktisch pH-unabhängig. Damit kommt den Gallensäurederivaten besondere Bedeutung für die Untersuchung des in-vivo-LSG-Profils von Felodipin zu. Es war deshalb wichtig zu fragen, welche Gallensalzkonzentrationen zu welchen Zeitpunkten im betrachteten intestinalen Segment vorliegen und wie sich diese auf die Löslichkeit von Felodipin auswirken.

Fig. 16.8: Löslichkeit (C_s) von Felodipin als Funktion der Gallensalzkonzentration (BA) nach Verabreichung von 200 ml NaCL 0.9 % für Nubbe (C_s=0.124*BA-6.698, R^2=0.72).

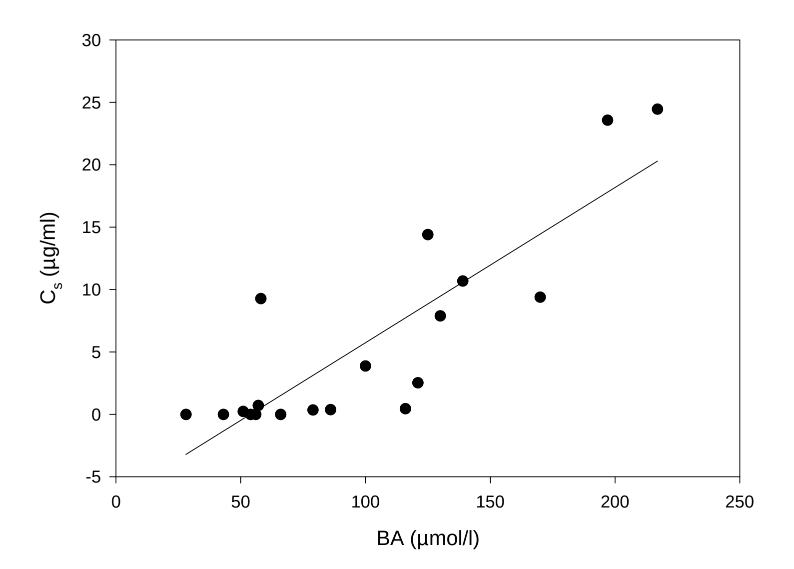
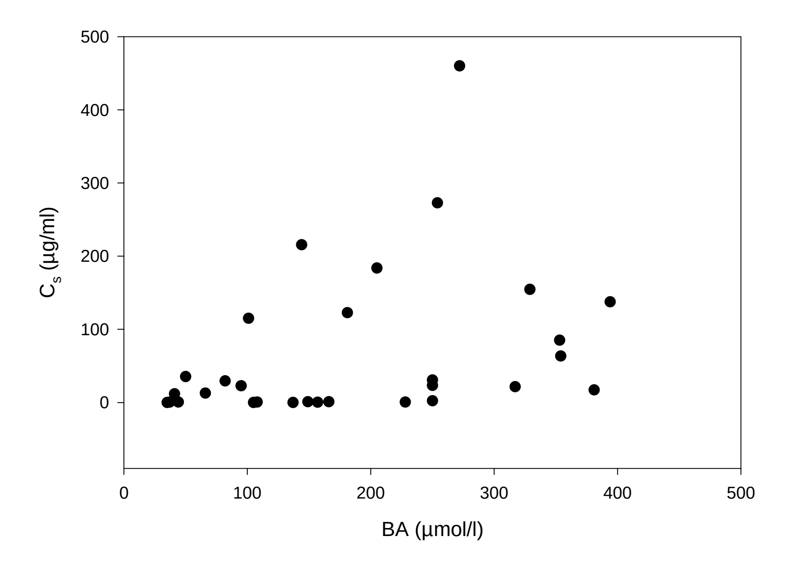


Fig. 16.9: Löslichkeit (C_s) von Felodipin als Funktion der Gallensalzkonzentration (BA) nach Verabreichung von 200 ml Glucose 20 % für Nubbe und Nixon.



Im Falle der isotonen NaCl-Lösung scheint zwischen der Löslichkeit von Felodipin und den determinierten Gallensalzkonzentrationen ein schwacher linearer Zusammenhang gegeben (Fig. 16.8), der auf einer verbesserten Benetzbarkeit des Felodipins in Anwesenheit von Gallensalzen beruht. Ein solcher Trend konnte jedoch nach Verabreichung der Glucose-Lösungen nicht beobachtet werden (Fig. 16.9). Die Gallensalzkonzentrationen bewegten sich ausnahmslos im mikromolaren Bereich. Dies zeigt, daß weder 200 ml 0.9 %-iger NaCl-Lösung noch die gleiche Menge an Glucose-Lösung 20 % in der Lage sind, die Gallensalzfreisetzung beim Hund so zu stimulieren wie dies nach einer „normalen“ Nahrungsaufnahme der Fall wäre. Dieser Befund erscheint nachvollziehbar, enthielten die verabreichten Lösungen doch weder Fette, Öle noch Proteine. Änderungen der intestinalen Flußraten können also weitgehend unabhängig von Änderungen der luminalen Gallensalzkonzentration vorgenommen werden. Es ist mithin möglich die gastrointestinale Hydrodynamik zu

modulieren, ohne gleichzeitig die postprandiale Begleiterscheinung einer massiven Gallensalzfreisetzung in Kauf nehmen zu müssen. Dies hätte nämlich die Induktion einer enormen Löslichkeitserhöhung zur Folge[245].

Diskussion der luminalen Gallensalzkonzentrationen

Es ist bekannt, daß es gegen Ende der Phase II des IMMC zu einer partiellen Entleerung der Galle in das Duodenum kommt. Dies geschieht durch Relaxation des sphincter oddi und synchroner Kontraktion der Gallenblase (Hendrix et al. 1987). Die Kontraktion der Gallenblase wird dabei wesentlich durch CCK und Acetylcholin bewirkt. Postprandial steigt die Rate der Gallenproduktion. Innerhalb der ersten 20 bis 30 min. werden 50 % der Galle in das Duodenum entleert. Der in Gang gesetzte enterohepatische Kreislauf sichert die permanente Ausschüttung von Gallenflüssigkeit. Über einige bisher referierte Gallensalzparameter gibt die Tabelle Auskunft. Die Gallensalzsekretion unterliegt auch beim Hund einem zirkadianen Rhythmus (Kararli 1995).

Tab.16.18: Gallensalzparameter beim Hund (C) und beim Menschen (H)

Parameter	**C** (Kararli 1995)[246]	**C** (Erlinger 1987)	**H** (Erlinger 1987)
Gesamtgallensalze TBS (mM/l)	40 - 90	16 -187	2 - 45
Flußrate (µl/min)*kg^{-1}	13.2 - 25	10	1.5 - 15.4
Pigmente (mM/l)	n.d.	n.d.	0.3 - 3.2

Die in dieser Arbeit erhaltenen Gallensalzkonzentrationen (BA) erscheinen im Vergleich mit tabellierten TBS-Werten (total bile salts) relativ niedrig. Dafür könnte es folgende Gründe geben:

1. Die tabellierten Werte (Tab. 16.18) referieren „hepatic bile“ (Erlinger 1987). Hier aber wurde „intraluminal bile“ an einer Position 76 cm distal zum Pylorus gemessen. Der Ort der Gallensalzsekretion und der Chyme-Kollektion sind in der

[245] Damit wäre ein Studium der hydrodynamischen Effekte auf die Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen in vivo erschwert. Die hydrodynamisch diskriminierende Wirkung der Schwerlöslichkeit ginge verloren.

[246] hauptsächlich am „Beagle“ studiert

vorliegenden Untersuchung nicht identisch. Bis die sezernierten Gallensalze die Fistel erreichen, könnten sie durch intestinales Fluid bereits verdünnt worden sein.

2. Galle wurde mit dem gesammelten Chyme zusammen permanent dem enterohepatischen Kreislauf entzogen, da das terminale Ileum als Hauptort der Rückresorption (Beck 1998) nicht mehr erreicht wurde[247].

Zusammenhang von Löslichkeit und Gallensalzkonzentration

Die intestinale Sättigungslöslichkeit von Felodipin korreliert nicht mit der Gallensalzkonzentration nach Verabreichung der Glucose-Lösungen. Dafür könnten folgende Gründe verantwortlich sein:

1. Es ist denkbar, daß die Löslichkeit mit der Gallensalzkonzentration nach Verabreichung der Glucose-Lösungen deshalb nicht korreliert, weil -anders als im Falle der NaCl-Lösungen- die CMC[248] in einigen Fällen bereits überschritten wäre, in anderen jedoch noch nicht. So wurden in vielen der durchgeführten Experimente mit hyperosmotischer Glucose-Lösung Gallensalzkonzentrationen erreicht, die das 10 bis 20-fache der Werte nach Administration der NaCl-Lösungen betrugen.
2. Im nüchternen Zustand entleert die Gallenblase ihren Inhalt lediglich in Phase II des IMMC[249] in das Duodenum (Müller-Lissner et al. 1990 § 13, dort mit weiteren Referenzen). Dabei fließen bis zu 30 % des ursprünglichen Gallevolumens aus. Die Gallensalzkonzentration im Darmlumen hängt also u.a. unmittelbar von der Motilitätsphase ab. Diese wurde im Experiment aber nicht kontrolliert.

[247] Neben der Cholsäure treten beim Hund außerdem auch mehrfach hydroxylierte Gallensäurederivate in der Galle auf (Kararli 1995). Das enzymatische Testsystem war spezifisch für 3-α-hydroxy-Gallensäuren. Es wäre also auch denkbar, daß daher nicht alle caninen Gallensäurederivate durch die Messungen erfaßt worden sind.

[248] Die CMC von intestinalen Gallensalz-Lecithin-Gemischen (im Mischungs-Verhältnis 3 bis 1.5 zu 1) liegt etwa zwischen 0.2 und 0.5 mM.

[249] IMMC = interdigestive migrating myoelectric complex

3. Hierin mag ein Grund zu finden sein für die beobachtete intraexperimentelle Variabilität[250] der Gallensalzkonzentrationen im Darmlumen.

pH-Werte des intestinalen Fluides

Tab.16.19: pH-Werte des jejunal aspirierten intestinalen Fluides: Nubbe, 0.9 % NaCl

Exp.#	1. Quart.	3. Quart.	Min.	Max.	Median
E	7.61	7.64	7.20	9.08	**7.62**
F	6.83	7.15	6.60	7.55	**6.91**
G	4.09	5.04	3.25	6.28	**4.38**
J	6.61	6.98	6.05	7.25	**6.86**
N	5.08	5.39	4.38	5.96	**5.27**
P	6.69	6.83	6.58	7.10	**6.75**
Median					**6.80**

Tab.16.20: pH-Werte des jejunal aspirierten intestinalen Fluides: Nubbe, 20 % Glucose

Exp.#	1. Quart.	3. Quart.	Min.	Max.	Median
B	7.36	7.84	6.31	8.26	**7.55**
C	6.14	7.03	5.79	7.73	**6.56**
D	5.54	6.53	5.28	7.52	**5.93**
H	6.60	6.80	5.75	6.96	**6.68**
I	6.30	6.90	5.08	7.39	**6.78**
L	7.07	7.22	6.42	7.31	**7.16**
Median					**6.73**

[250] Beim Menschen wurde eine Tonusverringerung des sphincter oddi durch Calciumantagonisten beobachtet (Beck 1998). Eine Veränderung der Gallensalzkonzentrationen in Abhängigkeit der höheren Blutplasmaspiegel nach Administration von mikronisiertem Felodipin wurde jedoch in unseren Versuchen nicht festgestellt. Damit kann eine durch Calciumantagonisten induzierte Veränderung der Gallensalzkonzentrationen als Ursache weitgehend ausgeschlossen werden.

Tab.16.21: pH-Werte des jejunal aspirierten intestinalen Fluides: Nixon, 20 % Glucose

Exp.#	1. Quart.	3. Quart.	Min.	Max.	Median
Q	5.24	6.58	4.17	6.95	**6.19**
R	6.03	6.53	3.28	6.73	**6.26**
S	6.11	6.94	3.16	7.20	**6.67**
T	6.50	6.83	5.93	6.98	**6.67**
Median					**6.47**

Kumuliert man die über die Aspirationsperiode zeitlich gemittelten (medianen) Daten aller Glucose-Experimente, so erhält man einen „Glucose-Median" von pH=6.67. Integriert man zudem die NaCl-Experimente, so erhält man ein globales Datum für den intestinalen pH-Wert der Labradore von 6.68 („Grand Median"). Im zeitlichen Ablauf der Experimente existiert kein erkennbarer Trend der intestinalen pH-Werte. Die Mediane variieren nach Verabfolgung von Glucose-Lösung 20 % zwischen 5.93 und 7.55. Nach Gabe der NaCl-Lösungen war die entsprechende Spanne in Nubbe mit pH-Werten von 4.38 bis 7.62 etwas ausgedehnter. Die erhobenen Daten sind konsistent und für beide Hunde sehr ähnlich (Tab. 16.19-21). Bei Nixon scheint aber die Situation der intestinalen pH-Werte an wechselnden Tagen konstanter zu sein. Das pH-Intervall reicht nur von 6.19 bis 6.67. Im statistischen Test unterscheiden sich weder die Hunde nach Administration derselben Lösung (Glucose 20 %, P=0.220, t-Test[251]), noch die Lösungen nach Verabreichung an dasselbe Tier (Nubbe, P=0.407, Mann-Whitney-Test).

Vergleich der Resultate mit denen früherer Arbeiten

In dieser Studie wurden pH-Werte nach Gabe von 200 ml isotoner und hypertoner wäßriger Lösungen durch Aspiration an einer etwa 76 cm pylorusdistalen Fistel an Labradoren bestimmt. Eine solche Untersuchung wurde nach unserer Kenntnis bislang noch nicht ausgeführt. Youngberg et al. (1985) bestimmten radioelemetrisch (Heidelberg-Kapsel, 7 mm Durchmesser) an vier Beagle den duodenalen pH-Wert ante cenam. In den ersten 60 min. nach Magenentleerung wies dieser eine Spanne von 4.5

[251] Die geprüften Datenpopulation der Mediane waren sämtlich normalverteilt (P>0.400; Kolmogorov-Smirnov).

bis 8.0 auf. Der Mittelwert (± SEM) betrug 6.7±0.05. Dies entspricht genau den in dieser Arbeit erhobenen Befunden für den duodeno-jejunalen pH-Wert des Labrador-Intestinums. Zu einem ähnlichen Resultat kamen Lui et al. (1986). Der pH-Wert des Beagle-Intestinums betrug präprandial 7.3±0.09 (MW±SEM) und war damit substantiell größer als der im menschlichen Intestinum (6.0±0.14) ceteris paribus[252].

16.3.4 Lösungsgeschwindigkeit des mikronisierten Felodipins in-vivo

Tab.16.22: Die 12 min. nach Administration von 200 ml NaCl 0.9 % gelöste und nicht-absorbierte Menge an Felodipin F_{CDNA} (Exp.## E, F) und die 30 min. nach Administration von 200 ml Glucose 20 % gelöste und nicht-absorbierte Menge an Felodipin F_{CDNA} (Exp.## B, D) im Labrador Nubbe.

Exp. #	**$C_{s\text{-}Median}$ (µg/ml)**	**F_{CDNA} (%)**	**$V_{R\,IEV}$ (ml)**	**$F_{CDNA}(V_{R\,IEV})$ (%)**	**$F_{CDNA}(C_s, V)$ (%)**
post 12 min.					
E	42.0	**2.9**	100	13.1	*5.5*
F	9.3	**1.9**	130	6.6	*12.5*
post 30 min.					
B	29.5	**6.4**	70	41.1	*24.6*
D	18.8	**13.9**	280	22.3	*21.0*

Legende

$V_{R\,IEV}$ ist das zum fraglichen Zeitpunkt (nach 12 oder 30 min.) kumulativ wiedergefundene Volumen des individuellen Experimentes. $C_{s\text{-}Median}$ repräsentiert den zeitlichen Median der Löslichkeit von Felodipin in intestinalem Fluid. $F_{CDNA}(V_{R\,IEV}) = F_{CDNA} * V_{R\,IEV}^{-1} * 900/2$ ml (unter Berücksichtigung von 200 ml initialem Volumen, denn hierin war die Dosis ab ovo suspendiert). Die Bedeutung von $F_{CDNA}(C_s, V)$ wird im nun folgenden Text erläutert.

Die 12 min. nach Administration von 200 ml NaCl 0.9 % gelöste und nicht-absorbierte Menge an Felodipin F_{CDNA} betrug bezogen auf die verabreichte Dosis von 10.00 mg für das Exp.# E 2.9 % und für das Exp.# F 1.9 % (Tab. 16.22). Die 30 min. nach Administration von 200 ml Glucose 20 % gelöste und nicht-absorbierte Menge an

[252] Zum Vergleich: Der pH-Wert im Aspirat menschlichen Magens steigt nach oraler Aufnahme von 600 ml Glucose-Lösungen (4 % und 20 %) auf pH 5.0 bis 5.4 an, um dann im Verlauf von nur 10 min. auf pH-Werte von 2.3 oder darunter zu sinken. Zu diesem Ergebnis kamen Vist et al. 1995.

Felodipin F_{CDNA} betrug bezogen auf die verabreichte Dosis von 10.00 mg für das Exp.# B 6.4 %, für das Exp.# D 13.9 % (und für Exp.# S 12.0 %). Insgesamt gesehen war die Menge an Felodipin F_{CDNA} damit in allen Experimenten relativ gering. $F_{CDNA}(C_s, V)$ repräsentiert die nach 12 oder 30 min. kumulativ gelöste (und nicht absorbierte) Fraktion eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests in-vivo. Die referierten Werte wurden zum Vergleich auf die bei den in-vitro-Untersuchungen herrschenden Löslichkeits-Verhältnisse normiert und deshalb um die jeweilige mediane Sättigungslöslichkeit (C_s) im Intestinum und die unterschiedlichen Volumina an LSG-Medium korrigiert. In-vivo findet simultan zur Auflösung des Felodipins auch dessen Absorption (und Elimination) statt. Der Anteil der absorbierten Menge an Felodipin dürfte im Vergleich zur kumulativ gelösten (und nicht absorbierten) Fraktion aber gering sein. Angesichts der geringen maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von 934 ng/l nach 30 min. (Exp.#F) bis zu 2148 ng/l nach 60 min. (Exp.#B) kann man auch bei dem sehr lipophilen Felodipin (trotz oder gerade wegen der ständigen Aspiration von Chyme) von dieser Annahme ausgehen. Distal der Fistel gelegene Resorptionsorte wurden durch die permanente Abstraktion der intestinalen Fluide für die Suspension praktisch nicht erreichbar. Dies gestattet einen (approximativen) Vergleich der Lösungsgeschwindigkeiten in-vivo und in-vitro.

Vergleich der Lösungsgeschwindigkeiten in-vivo und in-vitro

Die diskrete LSG von Felodipin wurde zur Approximation der Hydrodynamik der Auflösungssysteme „Labrador“ und „Paddle-Apparatur“ herangezogen. Die Koadministation eines Arzneimittels mit 200 ml Flüssigkeit wurde bewußt gewählt, da sie der alltäglichen Situation eines Patienten bei der empfohlenen Einnahme seiner Medikamente mit einem Glas Wasser entspricht. Nach Korrektur um den zeitlichen Median der Sättigungslöslichkeit und Adaption auf den Wert der in-vitro einwirkenden Sättigungslöslichkeit ergab sich nach Berücksichtigung der 12 min. bzw. 30 min. nach Versuchsbeginn zur Auflösung verfügbaren Volumina folgendes Bild: Innerhalb der ersten 12 min. nach Gabe einer NaCl-Lösung 0.9 % entsprach die hydrodynamische Situation in-vivo mit $F_{CDNA}(C_s, V)$ von 5.5 und 12.5 % etwa einer Rotationsrate der Paddle-Apparatur von *bis zu* 150 rpm. Nach Gabe desselben

Volumens an Glucose-Lösung 20 % entsprach die hydrodynamische Situation in-vivo mit $F_{CDNA}(C_s, V)$ von 21.0 und 24.6 % etwa einer Rotationsrate der Paddle-Apparatur von *mindestens* 100 rpm bis zu 150 rpm. Nach Gabe einer NaCl-Lösung 0.9 % war eine vergleichsweise größere intraindividuelle Variabilität der Lösungsgeschwindigkeit zu beobachten[253]. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der größeren Variabilität der differentiellen gastrointestinalen Flußraten nach Gabe der nicht-kalorischen Matrizen. Der vorliegende Befund ist außerdem vergleichbar mit Resultaten, die am Menschen gewonnen wurden (Abrahamsson 1997, Abrahamsson et al., paper V). Der Autor korrelierte die intestinale Hydrodynamik beim Menschen mit einer Rotationsrate der Paddle-Apparatur von 140 rpm.

Sättigungslöslichkeit und intestinale Lösungsgeschwindigkeit

Es existiert keine Korrelation (Spearman-Rangsummen, $P>0.100$) zwischen der final gelösten Menge an Felodipin F_{CDNA} (%) und der Sättigungslöslichkeit bei Experimenten mit mikronisiertem Felodipin (Exp.## E, F, B, D, S). Dies ändert sich auch dann nicht, wenn F_{CDNA} um die differierenden Volumina (V_R) korrigiert wird.

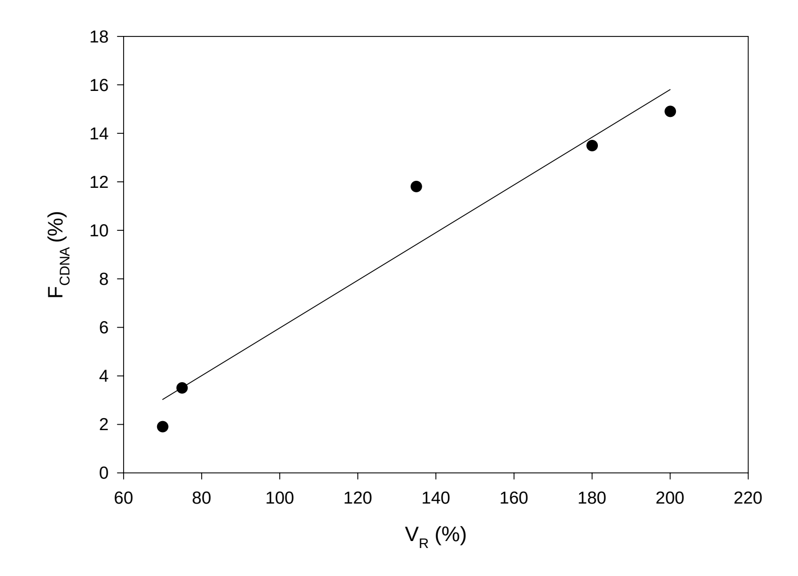
Steigerung der effektiven Löslichkeit?

Schon seit geraumer Zeit wird angenommen, daß eine Steigerung des intraintestinalen Flüssigkeitsvolumens die Lösungsgeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe erhöhen könnte (Hirtz 1985). In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, daß die intestinale Lösungsgeschwindigkeit des mikronisierten Felodipins nach Gabe von 200 ml hyperosmotischer Glucose-Lösung 20 % größer ist als bei Administration isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0.9 %). Das wiedergefundene Volumen nach Gabe der Glucose-Lösung 20 % war in jedem Experiment beträchtlich größer als dasjenige nach Verabreichung isotoner Kochsalzlösung. Da die Sättigungslöslichkeit von Felodipin in beiden Matrizen identisch ist, liegt die Vermutung nahe, daß dessen gesteigerte Lösungsgeschwindigkeit nach Verabfolgung der Glucose-Lösung auf die Präsenz größerer Flüssigkeitsmengen im Intestinum zurückzuführen ist.

---

[253] Es standen andererseits jedoch auch nur zwei Tests für jede Versuchsanordnung zur Verfügung. Die Resultate sollten daher mit Bedacht interpretiert werden.

Fig. 16.10: Korrelation final gelöster aber nicht absorbierter Menge an Felodipin F_{CDNA} (%) in Chyme und dem kumulativ wiedergefundenen Volumen (bezogen auf 200 ml) des aspirierten Fluides nach oraler Administration einer mikronisierten Dosis von 10.00 mg, suspendiert in 200 ml NaCl 0.9 % (#E und #F) oder Glucose 20 % (##B, D und S).

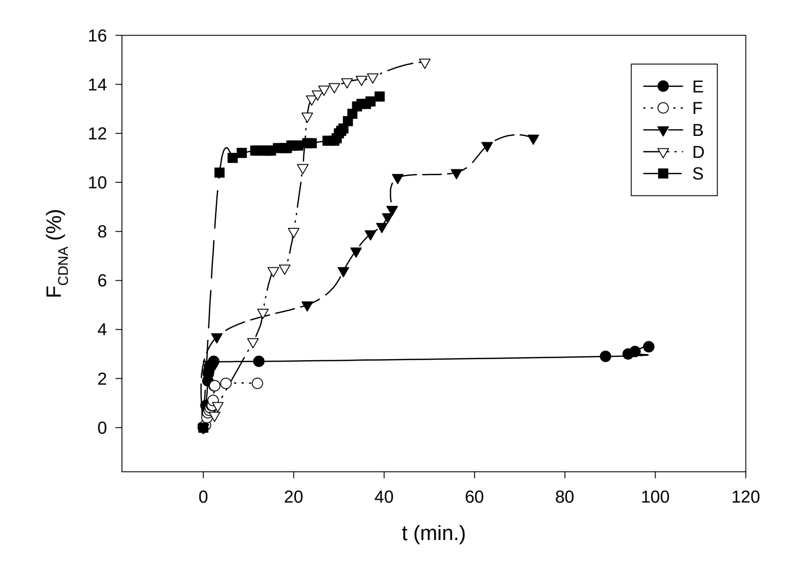


Die final gelöste aber (noch) nicht absorbierte Menge an Felodipin F_{CDNA} (%) im jejunal gesammelten Chyme korreliert mit dem kumulativ wiedergefundenen Volumen des aspirierten Fluides (Fig. 16.10). Der Korrelationskoeffizient der Maßkorrelation[254] nach Pearson und Bravais beträgt 0.972 ($P<0.001$). Der Variationskoeffizient für die Annahme eines linearen Modells beträgt $R^2=0.945$. Die Steigung beträgt 0.098, der Ordinatenschnitt 3.85. Da sowohl beide Individuen (Nubbe, Nixon) als auch beide Arten von Fluid-Matrizen (NaCl 0.9 %, Glucose 20 %) berücksichtigt wurden, stellt der gefundene Zusammenhang ein starkes Indiz für die Annahme dar, daß die Menge

[254] Beide Datensätze sind normalverteilt (P=0.44 und P=0.247, Kolmogorov-Smirnov).

des im Lumen präsenten intestinalen Fluides hauptursächlich ist für die effektive Löslichkeit und damit für die Lösungsgeschwindigkeit des Felodipins im Gastrointestinaltrakt. Dieser Zusammenhang trägt der Beziehung von Noyes, Whitney, Nernst und Brunner vollständig Rechnung. Die folgenden Abbildungen vermitteln einen Eindruck zur Lösungsgeschwindigkeit (LSG) von mikronisiertem Felodipin im proximalen Intestinum (Fig. 16.11-12).

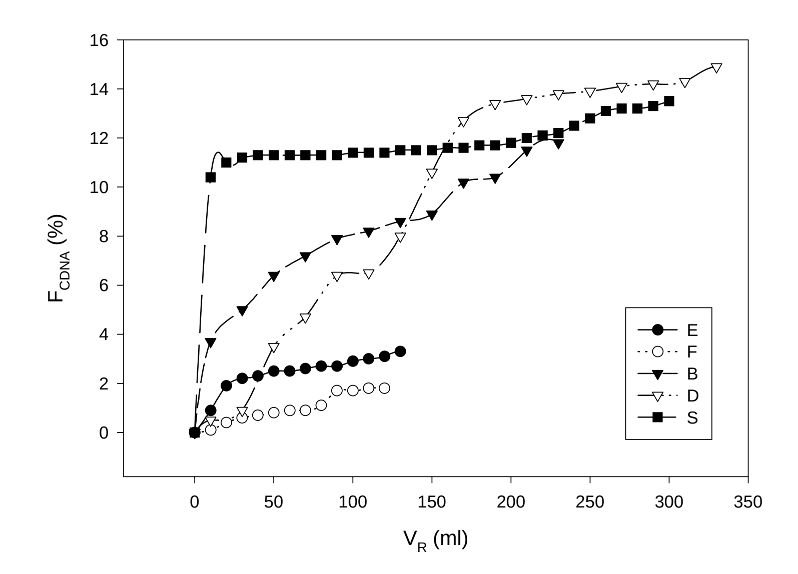
Fig. 16.11: Jejunal aspirierter Anteil an gelöstem aber (noch) nicht absorbiertem Felodipin (F_{CDNA}) in Chyme nach oraler Administration einer mikronisierten Dosis von 10.00 mg, suspendiert in 200 ml NaCl 0.9 % (#E und #F) oder Glucose 20 % (##B, D und S): Zeitlicher Verlauf der Auflösung.



Die luminale LSG des in die Matrizen inkorporierten Felodipins war innerhalb des untersuchten Segmentes (ca. 76 cm) nach Koadministration der Glucose-Lösungen größer als nach Gabe in isotonen NaCl-Lösungen. Die im intestinalen Fluid gelösten Felodipinmengen nach Inkorporation grob-kristallinen Pulvers lagen zumeist unterhalb

der Nachweisgrenzen und waren kumulativ niemals größer als 0.25 % der eingewogenen Felodipinmenge. Erst gegen Ende der Sammelperioden konnte in den Fraktionen gelöstes Felodipin detektiert werden. Aus diesem Grund konnte der zeitliche Verlauf der Auflösung für dieses Pulver nicht verfolgt werden. Für zukünftige Experimente muß die Partikelgröße kristallinen Materials deutlich unterhalb von 236 µm liegen.

Fig. 16.12: Jejunal aspirierter Anteil an gelöstem aber (noch) nicht absorbiertem Felodipin (F_{CDNA}) in Chyme nach oraler Administration einer mikronisierten Dosis von 10.00 mg, suspendiert in 200 ml NaCl 0.9 % (#E und #F) oder Glucose 20 % (##B, D und S): Auftragung gegen das Volumen des aspirierten Fluides.



Läßt man das (singuläre) Experiment mit Nixon außer Acht (Exp.# S), so erkennt man für Nubbe einen sehr ähnlichen Verlauf der Experimente mit hypertonen Glucose-Lösungen einerseits (Exp.## B, D) und mit isotonen NaCl-Lösungen andererseits (Exp.## E, F). Das wird deutlich, wenn man, wie in Abbildung 16.12, den jejunal

aspirierten Anteil an gelöstem aber nicht absorbiertem Felodipin (F_{CDNA}) in Chyme nach oraler Administration gegen das Volumen aspirierten Fluides aufträgt. Innerhalb eines Individuums ist die mithilfe der gewählten Matrix-Lösungen hydrodynamisch modulierte Auflösungskinetik gut reproduzierbar. Es bedarf jedoch weiterer Studien, um die Grundaussage auch interindividuell zu verifizieren.

16.3.5 Intestinale Flußraten

Die differentiellen gastrointestinalen Flußraten erreichen nach Administration von 200 ml Glucose 20 % in Nubbe und Nixon kurzzeitig Spitzenwerte von 20 bis 60 ml/min. (Tab.16.23). Die Flußraten-Mediane bewegen sich zwischen 0.8 ml/min. (Exp.# Q) und 10.9 ml/min. (Exp.# C). Der Median aller gastrointestinalen Flußraten-Mediane beträgt 8.3 ml/min. Die zum Vergleich gebildeten Mittelwerte der gastrointestinalen Flußraten sind den Medianen ähnlich. Die Datenpopulation der Flußraten-Mittelwerte ist normalverteilt (P=0.823, Kolmogorov-Smirnov). Der Mittelwert und die einfache Standardabweichung der Flußraten-Mittelwerte betragen 9.7±3.5 ml/min. Das erste und dritte Quartil des Medians der Flußraten-Mediane betragen 5.2 bzw 10 ml/min.. Es gilt zu beachten, daß die hier generierten Flußraten, anders als etwa im Falle der DTS-Methode (vgl. Kap. VI, 17), auch von der Magenentleerung beeinflußt werden (*gastrointestinale* Flußraten).

Tab.16.23: Differentielle Flußraten (DFR, in ml/min.) des intestinalen Fluides bei jejunaler Aspiration von Chyme nach Administration von 200 ml Glucose 20 % in Nubbe und Nixon.

Exp. #	1. Quart.	Median	3. Quart.	Min.	Max.	MW
Nubbe						
B	3.7	**5.7**	11.7	0.6	20.0	8.1
C	4.6	**10.9**	17.9	0.2	60.0	14.6
D	6.7	**10.0**	15.0	1.1	60.0	11.6
H	1.4	**2.9**	10.0	0.6	20.0	6.1
I	5.0	**10.0**	20.0	0.6	40.0	14.1
L	5.0	**10.0**	20.0	1.5	20.0	10.1
Nixon						
Q	0.5	**0.8**	3.7	0.4	20.0	3.4
R	3.3	**5.0**	10.0	1.5	20.0	7.5
S	6.7	**10.0**	20.0	2.9	20.0	12.1
T	3.2	**6.7**	10.0	1.3	40.0	9.0
Median	4.1	**8.3**	13.3			
MW				1.1	32.0	**9.7**

Vergleich der administrierten Lösungen

Die mittleren differentiellen Flußraten nach Gabe von 200 ml NaCl 0.9 % unterscheiden sich bei Nubbe signifikant von den mittleren differentiellen Flußraten nach Gabe von 200 ml Glucose 20 % (P=0.018 für die Mediane im Mann-Whitney-Test und im t-Test P=0.013 für die Mittelwerte). Das 95 %-Konfidenzintervall beträgt für die Mittelwerte 7.8 bis 40.8 ml/min..

Vergleich der Test-Individuen

Wird ein t-Test der Datenpopulation der Flußraten-Mittelwerte nach Administration von 200 ml Glucose 20 % durchgeführt, so unterscheiden sich die beiden Test-Individuen auf diesem Niveau nicht signifikant in ihren mittleren gastrointestinalen Flußraten (P=0.447). Dasselbe gilt für eine Analyse der Flußraten-Mediane (P=0.479,

Mann-Whitney-Test)[255]. Die differentiellen gastrointestinalen Flußraten (Tab.16.24) erreichen nach Administration von 200 ml NaCl 0.9 % in Nubbe kurzzeitig Spitzenwerte von bis zu 100 ml/min. oder mehr (bis 120 bzw. 200 ml/min., Exp.## E,G). Solche Werte werden jedoch nur für wenige Sekunden erreicht. Die Datenpopulationen der Flußraten-Mediane und der Flußraten-Mittelwerte sind normalverteilt (P=0.461 und P=0.724, Kolmogorov-Smirnov). Ihre Mittelwerte und einfachen Standardabweichungen betragen 31.7±14.7 ml/min. (Mediane) bzw. 35.0±13.2 ml/min. (Mittelwerte). Der Median aller gastrointestinalen Flußraten-Mediane beträgt 35.0 ml/min.. Dieser Wert ist identisch mit dem Mittelwert aller gastrointestinalen Flußraten-Mittelwerte und repräsentiert die mittlere differentielle Flußrate im duodeno-jejunalen Segment des Labrador-Intestinums nach Gabe von 200 ml einer isotonen NaCl-Lösung. Diese ist damit signifikant größer als nach Verabreichung einer Glucose-Lösung 20 %.

Tab.16.24: Differentielle Flußraten (DFR, in ml/min.) des intestinalen Fluides bei jejunaler Aspiration von Chyme nach Administration von 200 ml NaCl 0.9 % in Nubbe.

Exp. #	1. Quart.	Median	3. Quart.	Min.	Max.	MW
Nubbe						
E	3.3	**30.0**	40.0	0.1	120.0	41.3
F	40.0	**40.0**	42.5	1.4	100.0	40.5
G	10.0	**20.0**	20.0	2.0	200.0	28.3
J	20.0	**50.0**	100.0	0.7	100.0	53.2
N	3.7	**10.0**	20.0	2.0	40.0	14.5
P	30.0	**40.0**	40.0	0.5	40.0	32.5
Median	15.0	**35.0**	40.0			
MW				1.1	100.0	**35.0**

[255] Zur gleichen Aussage käme man bei Ausführung einer doppelten Varianzanalyse (P=0.628) unter Einschluß beider Individuen und Matrizen.

Mittlere volumetrische Flußraten (MVFR)

Dividiert man das final wiedergefundene kumulative Volumen (V_{Rcum}) durch die zum Sammeln desselben benötigte Zeit (t_{VRcum}) so erhält man die „mittlere volumetrische Flußrate“ (MVFR).

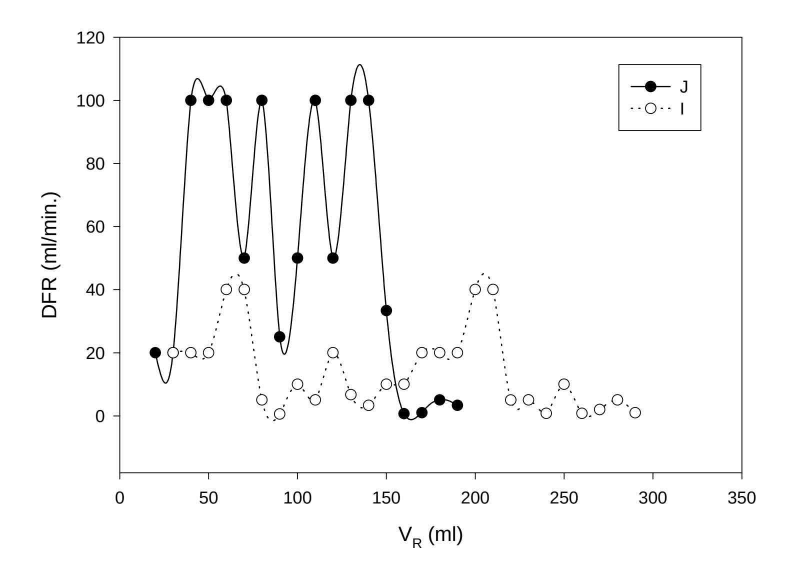
$$MVFR = (V_{Rcum}) / (t_{VRcum})$$

Da man auf diese Weise jedoch nur einen einzigen Wert für jedes Experiment zur Flußratenbestimmung gewinnt, ist mit dieser Vorgehensweise im Vergleich zur Ermittlung der mittleren *differentiellen* Flußraten (MDFR, MFR) ein erheblicher Informationsverlust verbunden. Zum Vergleich und der Vollständigkeit halber sollen diese Daten dennoch präsentiert werden. Die mittlere volumetrische Flußrate (MVFR) des intestinalen Fluides bei jejunaler Aspiration von Chyme nach Administration von 200 ml Glucose 20 % betrug bei den Labradoren Nubbe und Nixon 4.4±1.8 ml/min. (Median=4.2 ml/min.). Nach Gabe von 200 ml NaCl 0.9 % betrug MVFR 6.2±3.1 ml/min. (Median=5.8 ml/min.). Erkennbar resultieren mit dieser Art der Auswertung wesentlich niedrigere Flußraten. Bestehende Unterschiede zwischen den verabreichten Fluid-Matrizen werden weitgehend kaschiert.

Variabilität der differentiellen Flußraten

Die differentiellen Flußraten (DFR) unterlagen im zeitlichen Verlauf großen Schwankungen (Fig. 16.13). Dies demonstriert die Auftragung von DFR gegen die Volumina gesammelten Chymes (V_R). Die Schwankungen der differentiellen Flußraten im Verlauf der Aspirationsperiode waren nach Verabfolgung von 200 ml an NaCl-Lösung 0.9 % (Exp.# J) dabei deutlich ausgeprägter als nach Gabe derselben Menge an Glucose 20 % (Exp.# I). In diesem Resultat kommt vermutlich die nivellierende Wirkung des (partiell aktivierten) gastrointestinalen „feed-back“-Mechanismuses der kalorischen Lösung zum Ausdruck. Diese erzeugt im oberen Intestinum offenbar eine „gleichförmigere“ Hydrodynamik.

Fig. 16.13: Variabilität der differentiellen Flußraten (DFR) im Verlauf der Aspirationsperiode. DFR wurde aufgetragen gegen die Volumina gesammelten Chymes (V_R) und exemplarisch dargestellt für den Labrador Nubbe nach oraler Gabe von 200 ml Glucose 20 % (Exp.# I) und 200 ml NaCl 0.9 % (Exp.# J).



Literaturdaten zu duodeno-jejunalen Flußraten im caninen Intestinum

Permanente Abstraktion der intestinalen Fluide in Anwendung der FC-Methode mag die vergleichsweise großen Flußraten nach Gabe 20 %-iger Glucose-Lösungen erklären, da der gastrointestinale „feed-back“ Mechanismus vermutlich nicht vollständig exprimiert werden konnte. Ileale Rezeptorareale konnten nicht vom gesamten administrierten Fluid erreicht werden. Diese Erklärung taugt aber nicht für die sehr großen differentiellen und mittleren differentiellen Flußraten nach Verabreichung isotoner NaCl-Lösungen. Diese waren noch größer als diejenigen, die durch Gebrauch der Transit-Daten von Greenwood (1994) errechnet werden können. Zum Vergleich finden sich dessen Flußraten (allerdings nach Gabe von 500 ml) hier

tabellarisch. Insbesondere innerhalb des ersten Zehn-Minuten-Intervalls traten aber auch bei den Experimenten von Greenwood mittlere Flußraten von über 40 ml/min. in Erscheinung.

Tab.16.25: Mittlere Flußraten (MFR) und mittlere Transitraten (MTR) nach oraler Verabreichung isotoner NaCl-Lösungen (500 ml) an drei Hunde, kalkuliert nach Daten von Greenwood (1994, Tab. 2-9)[256] auf Grundlage eines mittleren luminalen Durchmessers des Intestinums von 2.5 cm oder 2 cm.

ZPL[257] (min.)	**MFR** (ml/min.)	**MTR-2.5 cm** (cm/min.)	**MTR-2 cm** (cm/min.)
0-10	40.9	8.34	13.01
10-20	7.5	1.52	2.38
20-30	1.4	0.28	0.43
1. Quart.	4.4	0.90	1.41
Median	**7.5**	**1.52**	**2.38**
3. Quart.	24.2	4.93	7.69

Die für gewöhnlich in der Literatur aufzufindenden Werte der intestinalen Flußraten bei Hunden sind etwas kleiner als die in der vorliegenden Arbeit mithilfe der Fistel-Chyme-Methode gewonnenen. Mit einer medianen Flußrate von 17.3 ml/min. im Duodenum kommen die Werte von Sirois (1989) der in der vorliegenden Untersuchung (Fistel-Chyme-Methode) vorgestellten Größenordnung am nächsten.

Mittlere Flußraten im humanen Intestinum

Die folgende Zusammenstellung gibt Auskunft über die Flußraten, mit denen beim Menschen gastrische Fluide in Abhängigkeit von der Motilitätsphase des MMC aus dem Magen in das Duodenum übertreten („transpylorische Flußraten“). Die mittleren

[256] Die „Lag-time“ betrug 4 min., die „Transitraten-Konstante“ 0.17 min^{-1}. Zur Berechnung der Transitgeschwindigkeit (MTR) wurde ein intestinales Lumen als Zylinder mit einem Durchmesser von 2 cm (MTR-2 cm) oder von 2.5 cm (MTR-2.5 cm) zugrundegelegt. Die angegebenen Flußraten repräsentieren die Mittelwerte der Fließgeschwindigkeiten in den jeweiligen Zehn-Minuten-Intervallen (0-10, 10-20 und 20-30 min. nach „Lag-time“). Die Berechnung erfolgte mithilfe der vom Autor angegebenen Transitkinetik erster Ordnung.

[257] Zeitintervall nach „Lag-time“

Flußraten in das humane Duodenum scheinen unter vergleichbaren Bedingungen etwas geringer als die entsprechenden caninen.

Tab.16.26: Mittlere Flußraten (MFR) aus dem Magen in das Duodenum („transpylorische Flußraten“) in Abhängigkeit von der Motilitätsphase des MMC beim Menschen nach Verabreichung von 200 ml oder 50 ml nicht-kalorischer wäßriger Fluide, kalkuliert nach Daten von Oberle et al. (1990).

		200 ml				**50 ml**			
MMC	ZPL	RV	L	V	MFR	RV	L	V	MFR
Phase	(min.)	(ml)	(min.)	(ml)	(ml/min.)	(ml)	(min.)	(ml)	(ml/min.)
I	0-10	70.7	15.7	129.3	**12.9**	41.8	19.1	8.2	**0.8**
	10-20	25.0	15.7	45.7	**4.6**	34.9	19.1	6.9	**0.7**
	20-30	8.8	15.7	16.2	**1.6**	29.1	19.1	5.7	**0.6**
II	0-10	66.6	5.0	133.4	**13.3**	21.8	7.6	28.2	**2.8**
	10-20	22.2	5.0	44.4	**4.4**	9.5	7.6	12.3	**1.2**
	20-30	7.4	5.0	14.8	**1.5**	4.1	7.6	5.4	**0.5**
II/III	0-10	18.9	1.7	181.1	**18.1**	9.0	3.8	41.0	**4.1**
	10-20	2.7	1.7	16.2	**1.6**	1.6	3.8	7.4	**0.7**
	20-30	0.3	1.7	2.4	**0.2**	0.3	3.8	1.3	**0.1**

Legende

L ("Lagtime") kennzeichnet die Dauer der nach Rezeption der oralen Lösungen bis zu ihrer Entleerung auftretenden Karenzphase. Nach dieser Phase war die Entleerungskinetik „log-linear“. RV ist das Residualvolumen im Magen, ZPL bezeichnet den Zeitraum nach Ende der "Lagtime" und V das im Zeitraum von 10 min. geflossene Volumen. MFR entspricht näherungsweise den differentiellen „mittleren Flußraten“ im proximalen Duodenum. Den Daten liegt eine Exponentialfunktion erster Ordnung zugrunde. Die angegebenen Flußraten repräsentieren die Mittelwerte der Fließgeschwindigkeiten in den jeweiligen Zehn-Minuten-Intervallen (0-10, 10-20 und 20-30 min. nach Lag-time).

Die errechneten „mittleren Flußraten“ (MFR) sind vom orogastrisch verabreichten Volumen und damit vom Magen beeinflußt. 200 ml werden in jeder MMC-Phase mit einer größeren Geschwindigkeit in das Duodenum verbracht als 50 ml derselben Flüssigkeit. Diese „transpylorischen Flußraten“ können im proximalen Duodenum näherungsweise mit duodenalen identifiziert werden. Die größten Flußraten wurden dabei in den ersten 10 Minuten der MMC-Phase II/III gemessen. Dies steht in Übereinstimmung mit dem Auftreten der „housekeeper waves“ und mit der durch sie verursachten stoßweisen Magenentleerung.

Implikationen der Hydrodynamik für die Lösungsgeschwindigkeit

Das Auftreten unerwartet großer Flußraten in Duodenum und proximalem Jejunum wirft die Frage nach den möglichen Mechanismen des Massentransfers und der Lösungsgeschwindigkeit in-vivo erneut auf. Ist ein turbulenter Massentransfer im Intestinaltrakt grundsätzlich denkbar? Angesichts der verhältnismäßig großen differentiellen Flußraten von bis zu über 100 ml/min. und mittleren differentiellen Flußraten von 35 ml/min. (nach NaCl 0.9 %) scheint es grundsätzlich möglich, daß im proximalen Dünndarm die Auflösung von Arzneistoffen in kurzen Zeitintervallen auch durch einen turbulenten Mechanismus des Massentransfers gesteuert werden könnte.

Effekt des initial verabreichten Volumens

Man kann die Frage stellen, ob die Menge des oral administrierten Volumens eine Veränderung des IMMC bewirkte und über diesen Weg Einfluß auf die Flußraten erlangte. Auch im sog. „fasted state“, in dem die Zyklen des interdigestiven MMC durchlaufen werden, kann wahrscheinlich durch alleinige Aktivierung antraler und fundaler Barorezeptoren ein Wechsel der gastrointestinalen Motorik herbeigeführt werden. Bei Hunden werden, um einen Übergang in eine Art „fed state“ zu simulieren, Volumina von 160 ml oder mehr benötigt (Azpiroz et al. 1984). Allerdings ist ein solches „Grenzvolumen“ auch von der individuellen, rezeptiven Relaxationsfähigkeit des Magens und der Sensitivität der Rezeptoren abhängig. Bei Gabe von 200 ml konnte also nicht klar entschieden werden, ob etwa allein durch das verabreichte

Volumen eine Veränderung des IMMC, etwa dessen Unterbrechung, verursacht wurde.

16.3.6 Plasma-Daten

Die Tabellen 16.27-28 informieren über die bei den Experimenten ermittelten Blutplasma-Werte von Felodipin.

Tab.16.27: Individuelle Plasma-Daten für die Labradore Nubbe und Nixon nach Administration von Glucose 20 % oder NaCl 0.9 %. 200 ml dieser Matrix-Lösungen enthielten entweder 10.00 mg mikronisiertes (m), grob-kristallines (c) oder gelöstes Felodipin (s). Mit Ausnahme der Experimente #M und #Q wurde intestinales Fluid (Chyme) fistulär aspiriert.

Typ	**Fluid-Matrix**	**Experiment** #	**Cmax** (ng/l)	**Tmax** (h)	**AUC_7** (ng*h/l)
Nubbe					
(m)	Glc. 20 %	B	2148	1	4656
		C	715	1.5	1568
		D	845	1.5	3059
	NaCl 0.9 %	E	163	1	639
		F	934	0.5	2057
(c)	Glc. 20 %	I	215	3	1397
	NaCl 0.9 %	G	1318	3	4888
		P	699	3	1464
(s)	Glc. 20 %	M	10068	0.5	17703
	NaCl 0.9 %	O	19636	0.5	22359
Nixon					
(m)	Glc. 20 %	S	2759	2	7416
(c)	Glc. 20 %	R	596	2	1733
		T	6686	1	6328
(s)	Glc. 20 %	Q	22478	1	31880

Tab.16.28: Synopse der Plasma-Daten für die Labradore Nubbe und Nixon unter Aspiration von Chyme nach Art des in die Lösungen (Glucose 20 % oder NaCl 0.9 %) inkorporierten Felodipins. 200 ml dieser Matrix-Lösungen enthielten entweder 10.00 mg mikronisiertes, grob-kristallines oder gelöstes Felodipin.

Parameter	**Einheit**	**Nubbe**		**Nixon**
		NaCl 0.9 %	Glucose 20 %	Glucose 20 %
		mikronisiert		
		(n=3)	(n=3)	(n=1)
Cmax	(ng/l)	2424	1236	2759
Tmax	(h)	1.33	1.33	2
AUC_{24}	(ng*h/l)	4069	3367	15483
AUC_7	(ng*h/l)	4069	3094	7416
$F_{rel\text{-}7h\text{-}Lösung}$	(%)	18	17	23
		grob-kristallin		
		(n=2)	(n=1)	(n=2)
Cmax	(ng/l)	1009	215	3641
Tmax	(h)	3	3	1.5
AUC_{24}	(ng*h/l)	4450	1005	21897
AUC_7	(ng*h/l)	3176	1397	4031
$F_{rel\text{-}7h\text{-}Lösung}$	(%)	15	8	13
		gelöst		
		(n=1)	(n=1)	(n=1)
Cmax	(ng/l)	19636	10068	22478
Tmax	(h)	0.5	0.5	1
AUC_{24}	(ng*h/l)	33203	-	36616
AUC_7	(ng*h/l)	22359	17703	31880

Die gewonnenen Daten ergeben für beide Hunde ein ähnliches Bild. Die Synopse der Plasma-Daten zeigt, daß die Absorption von Felodipin aus Lösungen des Arzneistoffes wesentlich größer ist als nach Gabe von Suspensionen. Die AUC_{7h}-Werte sind post solutio zwischen 2.4 und 22.8 mal größer. Auch scheint Tmax mit 0.5 bis 1 h etwas früher erreicht als im Falle der Suspensionen mit 1.33 bis 3 h. Die „relative Bioverfügbarkeit“ der Suspensionen im Zeitraum von 7 h post administrationem liegt

für das mikronisierte Felodipin mit 17 bis 23 % etwas über der des grob-kristallinen (8 bis 15 %). Der Labrador „Nixon“ scheint außerdem in stärkerem Ausmaß zu absorbieren oder auf geringerem Niveau zu metabolisieren. Bäärnhielm et al. (1986) fand für die absolute Bioverfügbarkeit von Felodipin im „Beagle“ nach Verabreichung einer oralen Lösung einen Wert von 17±7 % (n=3). Um zu statistisch überprüfbaren Aussagen zu Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption von Felodipin unter den hier referierten experimentellen Bedingungen zu gelangen ist die Anzahl der Datensätze zu klein. Die pharmakokinetischen Daten sind jedoch konsistent mit der Hypothese, daß unter physiologischen Bedingungen normalerweise nennenswerte Anteile an oral administriertem Felodipin distal der Position dieser Fistel absorbiert werden[258]. Die Absorptionsdaten nach Verabfolgung der Suspensionen zeigen beträchtliche Variabilität. Diese kann zum Teil durch die extremen zeitlichen Schwankungen der Sättigungslöslichkeit von Felodipin in intestinalem Fluid erklärt werden. Andererseits kann diese Variabilität ihre Ursache auch in der permanenten aber dennoch zeitlich unregelmäßigen Abstraktion des Fluides aus dem Intestinum haben. Es hat den Anschein, als wäre die Absorption weder durch die die Hydrodynamik modifizierenden Matrix-Lösungen noch durch die Korngröße der Felodipin-Partikeln beeinflußt. Es ist jedoch bei dem geringen Umfang der Datensätze ebensogut möglich, daß die erwähnten Variabilitäten bestehende Einflüsse nivellieren und hydrodynamisch motivierte Unterschiede dadurch ebenso maskieren wie Einflüsse unterschiedlicher Korngrößen[259].

Plasma-Profile

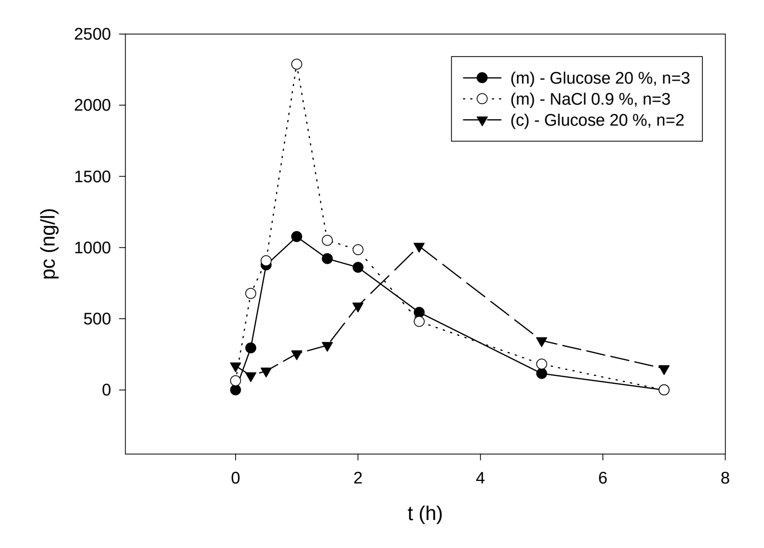
Die folgende Abbildung (Fig. 16.14) illustriert den Verlauf der Plasmakonzentration (pc) des Felodipins im Labrador „Nubbe“ nach unterschiedlichen oralen

[258] Es ist beispielsweise bekannt, daß Felodipin auch zu nennenswerten Anteilen aus dem Colon absorbiert werden kann. So wurden im präprandialen („fasted state“) Zustand bei humanen Probanden nach Freisetzung aus hydrophilen Matrix-Tabletten 30 % des Felodipins aus dem Colon absorbiert (Abrahamsson et al. 1993).

[259] Immerhin wurde bei Nubbe Tmax (3 h) mit dem grob-kristallinen Pulver bei kleinerem Cmax und später erreicht, als mithilfe des mikronisierten Materials.

Administrationen. Diese Plasmakonzentrationen wurden sämtlich unter fistulärer Aspiration von Chyme gewonnen.

Fig. 16.14: Repräsentative mittlere Plasma-Profile nach oraler Verabreichung einer mikronisierten (m) oder grob-kristallinen (c) Dosis von 10.00 mg Felodipin. Der Arzneistoff war entweder in 200 ml NaCl 0.9 % oder Glucose 20 % suspendiert.



Mikronisierte Dosis (m)

Die maximale Plasmakonzentration (Cmax) war nach Inkorporation in die nicht-kalorische Matrix-Lösung (NaCl 0.9 %) größer als nach Inkorporation in die kalorische Matrix-Lösung (Glucose 20 %). Möglicherweise spiegelt sich in diesem Befund die raschere Magenentleerung und die Wirkung der in den ersten Minuten nach Administration der NaCl-Lösungen deutlich größeren differentiellen Flußraten wieder. Es bedarf jedoch weiterer Studien, um eine solche Annahme stochastisch zu verifizieren.

Grob-kristalline Dosis (c)

Im Vergleich zum mikronisierten Felodipin trat die maximale Plasmakonzentration (Cmax) zwar in gleicher Größenordnung, jedoch mit einer deutlichen Verzögerung in Erscheinung. Tmax war verlängert. Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit der auch in-vitro beobachteten geringeren (apparenten) Lösungsgeschwindigkeit des grob-kristallinen Felodipins. Dieses besitzt eine geringere spezifische Oberfläche.

16.4 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

1. In einem duodeno-jejunalen Segment einer Länge von etwa 76 cm bewirkten 200 ml oral administrierter Glucose-Lösung 20 % und dieselbe Menge an NaCl-Lösung 0.9 % signifikant unterschiedliche Flußraten-Profile. Es ist möglich, die intestinale Hydrodynamik mit diesen Matrizen zu modulieren.
2. Die differentiellen gastrointestinalen Flußraten erreichten nach Administration von 200 ml Glucose 20 % kurzzeitig Spitzenwerte von 20 bis 60 ml/min. Der Median dieser gastrointestinalen Flußraten-Mediane betrug 8.3 ml/min.. Die entsprechenden Flußraten nach Administration von 200 ml NaCl 0.9 % erreichten dagegen kurzfristig Spitzenwerte von über 100 ml/min.. Der Median der gastrointestinalen Flußraten-Mediane betrug hier 35.0 ml/min..
3. Die Variabilität der intestinalen Flußraten war in allen untersuchten Individuen ähnlich.
4. Das an der mid-jejunalen Fistel kumulativ wiedergefundene Volumen war nach Verabfolgung hyperosmotischer Glucose-Lösung signifikant größer als nach Gabe isotoner NaCl-Lösung.
5. Nach oraler Verabreichung von Glucose-Lösung 20 % sezernierten Duodenum und Jejunum Flüssigkeit, um den hypertonen Zustand im Lumen zu kompensieren. Die Osmolalität des intestinalen Fluides sank in einem klar erkennbaren Trend von stark hypertonen Werten um 1000 mOsm. auf physiologische Größenordnungen um 350 mOsm.. Dieser Prozeß benötigte mindestens 40 min..
6. Die Löslichkeit von Felodipin im intestinalen Fluid unterlag enormen zeitlichen Schwankungen und ist damit hoch variabel. Im Falle der isotonen NaCl-Lösung scheint ein schwacher linearer Zusammenhang gegeben zwischen der Löslichkeit

von Felodipin und den determinierten Gallensalzkonzentrationen (R^2=0.72). Ein solcher Trend konnte jedoch nach Verabreichung der Glucose-Lösungen nicht beobachtet werden.

7. Trotz der geringeren differentiellen Flußraten nach Gabe der Glucose-Lösungen war die intestinale Lösungsgeschwindigkeit mikronisierten Felodipins deutlich größer als nach Verabreichung der isotonen Lösungen. Dies stand jedoch nicht wie erwartet mit der unterschiedlichen Sättigungslöslichkeit des Felodipins im intestinalen Fluid in Zusammenhang. Vielmehr korrelierte die final gelöste, aber nicht absorbierte Menge an Felodipin mit dem kumulativ wiedergefundenen Volumen intestinal aspirierten Fluides.
8. Der Median der jejunalen pH-Werte nach Gabe von 200 ml isotoner oder hypertoner wäßriger Lösungen an einer etwa 76 cm pylorusdistalen Fistel bei Labradoren betrug 6.68.

17 Digitrapper-Tc-Szintigraphie-Methode

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war die Gewinnung von Daten zum gastrointestinalen Transit luminaler Fluide unter möglichst physiologischen Bedingungen. Simultan sollte die Absorption eines schwer wasserlöslichen Arzneistoffes studiert werden. Hierzu wurde eine ursprünglich von Alfred Bayati für viskose Volumina von 20 bis 40 ml entwickelte Methode[260] für die Untersuchungen der Magenentleerung (GE) und der duodeno-jejunalen Transitraten (MTR) größerer kalorischer und nicht-kalorischer Fluidmengen (200 bis 500 ml) adaptiert.

17.1 Einleitung und Problemstellung

Das Bestreben in Anwendung der Digitrapper-Tc-Szintigraphie-Methode (DTS-Methode) war darauf gerichtet, die mittlere duodeno-jejunale Transitgeschwindigkeit von Chyme zu bestimmen und simultan hierzu die Absorption von Felodipin in Labradoren zu verfolgen. Die vorliegende Arbeit soll damit einen Beitrag zur Klärung der folgenden Fragen im Sichtkreis gastrointestinaler Hydrodynamik leisten: Wie groß ist die intestinale Transitgeschwindigkeit von luminalem Chyme? Kann sie durch Gabe unterschiedlicher Flüssigkeiten moduliert werden? Wie wirken sich diese Modifikationen auf die Absorption oral verabreichten Felodipins in Hunden aus?

17.1.1 Prinzip der DTS-Methode

Zwei Fisteln (Stomata) wurden in definiertem Abstand zueinander angelegt. Die proximale war im Duodenum lokalisiert, die distale im Jejunum. In diese Fisteln wurden gamma-sensitive Sonden eingebracht (sog. µ-Digitrapper-Sonden™). Die zu administrierenden Fluide waren mit ^{99m}Tc-DTPA markiert. Wurde nun das entsprechende Sensorsignal an der proximalen Sonde registriert, konnte aus der Zeitdifferenz zwischen seinem Auftreten und Abklingen auf die Dauer der Magenentleerung geschlossen werden. Da außerdem die luminale Distanz der beiden Sonden bekannt war, konnte aus der Zeitdifferenz zwischen dem Auftreten des Signals

[260] Persönliche Mitteilung von Dr. Bayati, Astra Hässle, Mölndal 1998

an der proximalen Sonde und dem Auftreten des Signals an der distalen Sonde die mittlere duodeno-jejunale Transitrate des Fluids im entsprechenden Segment errechnet werden.

17.1.2 Vor- und Nachteile der DTS-Methodik

Die DTS-Methodik besitzt einige Vorteile für das Studium der intestinalen Hydrodynamik:

1. Magenentleerung (GE) und mittlere duodeno-jejunale Transitrate (MTR) können simultan studiert werden.
2. Die Meßwerte werden kontinuierlich aufgezeichnet.
3. Die Tiere sind während des gesamten Versuchs frei beweglich. Natürliche Verhaltensoptionen können so auch während eines Experiments simuliert werden.
4. Nach der einmaligen operativen Präparation der Stomata sind die Experimente selbst für die Tiere „minimal-invasiv“. Dies spiegelt sich auch in der mehrjährigen Lebenszeit so arbeitender Versuchstiere wieder.
5. Gastrische Motilitätsphasen werden nicht, wie dies bei Aspirationsmethoden der Fall ist, durch frequente orale Intubation und Aspiration beeinträchtigt.
6. Simultan kann die Absorption eines Arzneistoffes studiert werden.

Von Nachteil ist vor allem:

Da die Zerfallsraten-Signale nicht quantitativ ausgewertet werden ist es nicht möglich, Aussagen über die Magenentleerungs-Halbwertszeit ($GE_{50\,\%}$) zu treffen. Damit ist die Vergleichbarkeit erhobener Daten mit Literaturwerten begrenzt.

17.2 Material und Methodik

17.2.1 Präparatives Protokoll

Testsystem

Die Untersuchungen der intestinalen Hydrodynamik von Fluiden und deren Einfluß auf die Absorption von Felodipin wurden an zwei Labradoren vorgenommen[261]: „Bianca“ und „Wilma“. Die physiologischen, experimentellen und administrativen Parameter des Testsystems waren folgende:

Tab.17.1: Parameter des Testsystems der Szintigraphie-Studie

Züchtung	Labrador
Geschlecht	weiblich
Alter und Gewicht	~ 23 kg (Bianca) und ~ 21 kg (Wilma), > 3 Jahre
Züchter	Terje, Gammelsrud, Norway
Akklimatisierungsdauer	3-4 Wochen
Nahrungszusammensetzung	CXD-specific, Löwens läkemedel, Malmö
Ernährung	Zugang begrenzt 16 h vor Versuchsbeginn
Wasser	Zugang begrenzt 1 h vor Versuchsbeginn
OP	2 Nippel-Fisteln, ~10 cm und ~ 86 cm distal zum Pylorus
Postoperative Genesungsphase	3 Wochen
StudienNr.	2202-144
ProjektNr.	17250
Ethik-Kommission	9051997-111 Universität Göteborg

Operation der Hunde

Die operative Präparation der Hunde wurde von Veterinären der Firma Astra nach der Methode von Wilsson-Rahmberg (Wilsson-Rahmberg et al. 1997) durchgeführt. Auf die Methode wurde bereits näher eingegangen. Sie war der für die Fistel-Chyme-

[261] Die Tiere waren von stark unterschiedlichem Charakter. Während „Bianca“ aufgeweckt, „kooperativ“ und zutraulich war, zeigte sich „Wilma“ auch nach längerer Bekanntschaft eher mißtrauisch und ängstlich.

Methode beschriebenen ähnlich. Allerdings wurden für die vorliegende Arbeit zwei Stomata (Fisteln) angebracht. Die duodenale Fistel wurde ca. 10 cm distal zum Pylorus, die jejunale etwa 86 cm distal angeordnet. Der Abstand der proximalen (duodenalen) Fistel vom Pylorus mußte eingehalten werden, um dessen physiologische Funktion nicht zu beeinträchtigen. Die Lumina der Fisteln waren mit ca. 0.5-0.7 cm I.D. außerdem enger konfiguriert und nicht mehr zur Aspiration von intestinaler Flüssigkeit vorgesehen. Sie dienten zur Aufnahme der beiden µ-Digitrapper-Sonden™.

Präparation der Matrix-Lösungen

Vier Kombinationen mit variierendem Volumen und verschiedener Zusammensetzung wurden zur Modulation der gastrointestinalen Hydrodynamik verwendet:

- 200 ml plasmaisotone Natriumchlorid-Lösung (NaCl 0.9 % (w/v))
- 200 ml 20 % -ige Glucose-Lösung (Glucose 20 % (w/v))
- 200 ml 5 % -ige Glucose-Lösung (Glucose 5 % (w/v))
- 500 ml plasmaisotone Natriumchlorid-Lösung (NaCl 0.9 % (w/v))

Wird ein Energiegehalt von 4 kcal/g Glucose zugrundegelegt (Brener et al. 1983) betrug die Energiedichte der verwendeten Glucose-Lösungen 0.8 kcal/ml für Glucose 20 % und 0.2 kcal/ml für Glucose 5 %.

Tab.17.2: Material zur Herstellung der Matrix-Lösungen

Natriumchlorid	puriss. > 99.9 %	Merck, Darmstadt
Glucose	D (+), puriss. > 99.5 %	Kebolab, Spanga (Sweden)
Wasser	Aqua dem.	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
^{99m}Tc-DTPA	18.5 MBq	Sahlgrenska Hospital, Göteborg (S)
Wasserbad	Lauda U 01	Lauda, Königshofen

Jede der Lösungen und Suspensionen enthielt eine Dosis an ^{99m}Tc-DTPA zu 92500 Bq/ml (2.5 µCi/ml). Zur Durchführung von Kontrollversuchen wurden die reinen Matrixlösungen (ohne Felodipin) verabreicht. Die (nicht-viskosen) Flüssigkeiten hatten bei Administration eine Temperatur von 20 °C.

Zubereitung der Felodipin-Suspensionen

Neben reinen Matrixlösungen wurden auch Felodipin-Suspensionen verabreicht. Dies geschah, um festzustellen, ob die durch die Matrizen modifizierten Parameter (Magenentleerung und mittlere Transitrate) Einfluß nehmen auf die Absorption des schwer wasserlöslichen Felodipins. Dessen Lösungsgeschwindigkeit (LSG) ist der die Absorption limitierende Schritt. Damit wäre indirekt auch der Einfluß der in-vivo-Hydrodynamik auf die LSG demonstriert. Es wurde mikronisiertes Felodipin einer medianen Partikelgröße von 3 µm eingesetzt: Felodipin Lot# 41688-01, Bezeichnung: „mikronisiert", „micronised" (d_{10} = 1.38 µm, d_{90} = 9.20 µm). Die verabreichte Dosis an Felodipin betrug 10 mg/200 ml. Die Herstellung der Suspensionen ist bereits für die Fistel-Chyme-Methode beschrieben worden. Analog wurde die Zubereitung der Felodipin-Lösungen (zum Vergleich der Absorption von Lösung und Suspension) dort erläutert.

17.2.2 Experimentelles Protokoll

Die Tiere kamen einmal pro Woche in einem Experiment zum Einsatz. Dieses begann stets etwa zur gleichen Tageszeit, typischerweise zwischen 8 und 9 Uhr. 16 h vor Versuchsbeginn hatten sie keinen Zugang mehr zu Nahrung, 1 h vor Versuchsbeginn keinen Zugang zu Wasser. Die Eliminationsphase nach einem Experiment mit Arzneistoff betrug bei einer Plasmaeliminationshalbwertszeit von 4.7 h (Bäärnhielm et al. 1986) 1 Woche. Die Arzneistoffdosis betrug 10 mg.

Administration der Fluide

Die Labradore konnten sich während der Experimente vollkommen frei im Labor bewegen. Die speziell angefertigten, mantelartigen Tragemanschetten wurden angelegt und mit den beiden µ-Digitrapper-Aufzeichnungseinheiten versehen. Die Fisteln wurden mit einem Glasstab vorsichtig dilatiert, behutsam gesäubert und mit den µ-Digitrapper-Sonden beschickt.

Tab.17.3: Material zur Verabreichung der Felodipin-Suspensionen und -Lösungen

Orogastrischer Tubus	80 cm, CH/FG 22	Pharma-Plast/Maersk Med., Lynge (DK)
Glasspritzen	10, 20, 100 ml	Kebolab, Spanga (Sweden)
Tragemanschetten	spez. Anfertigung	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)

Der Verlauf des orogastrischen Katheders (Tubuses) im Oesophagus wurde manuell kontrolliert. Innerhalb von max. 1 min. erfolgte die eigentliche Administration. 100 ml der jeweiligen ^{99m}Tc-DTPA-haltigen Matrix-Lösung wurden rasch verabreicht. Daraufhin wurden 20 ml der konzentrierten Suspension gegeben, das Experiment gestartet, die Zeit wurde genommen. Mit der verbliebenen Matrix wurden alle mit der Suspension in Kontakt gekommenen Gerätschaften nachgespült und die verbliebene Matrix dem Tier verabreicht. Die visuelle Überprüfung des orogastrischen Tubuses nach diesem Verfahren ergab keine Rückstände von Arzneistoffpartikeln.

Blutplasma-Proben

Zur Kalkulation pharmakokinetischer Parameter wurden den „foreleg-veins“ der Tiere wechselweise Blutproben nach folgendem Schema entnommen: vor der Administration (Zeitpunkt = 0 h) und 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5, 7, 24 h nach der Verabreichung.

Tab.17.4: Material zur Abnahme und Aufbereitung der Blutplasma-Proben

Vial	Venoject Lithium-Heparin	Terumo, Italy
Dokumentation	LIMS	Astra Hässle, Mölndal (Sweden)
Zentrifuge	Rotina 48 RS	Hettich, Tuttlingen

2-3 ml Blut wurden mit Venoject-Vials abgenommen und max. 1 h auf Eis gelagert. Dann wurde bei 4 °C zentrifugiert (4000 g, 10 min.). Das Plasma wurde bei –20 °C bis zur Analyse des Felodipins gefroren. Nach Aufnahme des letzten szintigraphischen Meßwerts erhielten die Tiere wieder Zugang zur spezifizierten Standardnahrung. Dies geschah nach Abnahme der Blutplasma-Probe post 7 h, aber vor Abnahme der Blutplasma-Probe post 24 h.

Meßwertaufnahme

Die Meßwertaufnahme erfolgte kontinuierlich. Die Zerfallsrate wurde von den beiden in die Fisteln eingebrachten µ-Digitrapper-Sonden mit je einem γ-sensitiven Metallsensorkopf registriert. Die Sonden wurden mit einer Probe bekannter Aktivität in ihrer Empfindlichkeit aufeinander abgestimmt. Die µ-Digitrapper-Aufnahmeeinheiten befanden sich in lateralen Taschen einer speziell angefertigten Tragemanschette am Rücken des Tieres. Dadurch war es diesem möglich, sich während des 6- bis 8-stündigen Experiments frei und ungehindert zu bewegen. Damit sollten möglichst natürliche Zustände und Verhaltensoptionen im Versuch beibehalten werden.

Tab.17.5: Material zur Meßwertaufnahme und Auswertung

Szintigraphie-Sonden (2)	µ-Digitrapper 2 Mb	Synectic Medical (Sweden)
^{99m}Tc-DTPA	92500 Bq/ml	Sahlgrenska Hospital, Göteborg (Sweden)
Meßwertaufnahme	Polygram 6.02 D 4 (GI)	Gastrosoft Inc. (Sweden)
Datenauswertung	RMD-Programm	Dr. Alfred Bayati

Das zur Szintigraphie verwendete ^{99m}Tc ist ein metastabiler, gamma-aktiver Isomerie-Übergangs-Strahler mit einer Halbwertszeit von 6.01 h (Holden: in Lide 1994). Seine totale Desintegrationsenergie beträgt 0.142 MeV. Das Tc ist gebunden an Pentetsäure (Diethylentriamin-N,N,N‘,N“,N“-Pentaessigsäure) zu ^{99m}Tc-DTPA. Dieser Komlexbildner verhindert, daß die Aktivität aus dem GI-Trakt absorbiert wird. Zur Datenreduktion wurden je 240 Meßwertsignale (Rohdaten) im Kompressionsprogramm RMD zeitlich gemittelt. Dabei wurden all jene Signale redundant, die unterhalb des Schwellenwerts der Basislinie lagen.

17.2.3 Analytisches Protokoll

Die Analytik von Felodipin wurde bereits für die Fistel-Chyme-Methode beschrieben.

Absorption von Felodipin

Zur Charakterisierung der Blutplasmaspiegel von Felodipin in Ausmaß und Geschwindigkeit wurden anhand der ermittelten Konzentrationen folgende Kennzahlen errechnet: AUC_{24} und AUC_7 repräsentieren die Flächen unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 h (AUC_{24}) bzw. bis 7 h (AUC_7) nach der Applikation der Dosis. Die Berechnung erfolgte mithilfe der Trapezregel:

$$AUC_{0 \rightarrow t_n} = \sum_{1}^{k} \frac{1}{2} \cdot (t_{n+1} - t_n) \cdot (c_{n+1} + c_n)$$

wobei k die Anzahl der Trapeze kennzeichnet.

Parameter für die Geschwindigkeit der Resorption waren die maximale Plasmakonzentration Cmax und die Zeit zwischen Applikation und Erreichen derselben (Tmax). EW (AUC_t) repräsentiert den Anteil von (AUC) an der Einwaage (initialen Dosis) von Felodipin, der t Stunden nach Administration der Dosis kumulativ im Blutplasma nachgewiesen werden konnte. EW (AUC_7) repräsentiert also beispielsweise den Anteil von (AUC) an der Einwaage (10.00 mg), der 7 Stunden nach Administration kumulativ im Blutplasma nachgewiesen werden konnte und stellt damit ebenfalls ein Maß für die Absorption des Felodipins dar[262].

$$EW\,(AUC_7) = (AUC_7) * (\text{initiale Dosis})^{-1} * 100$$

Auswertung und Interpretation der szintigraphischen Signale

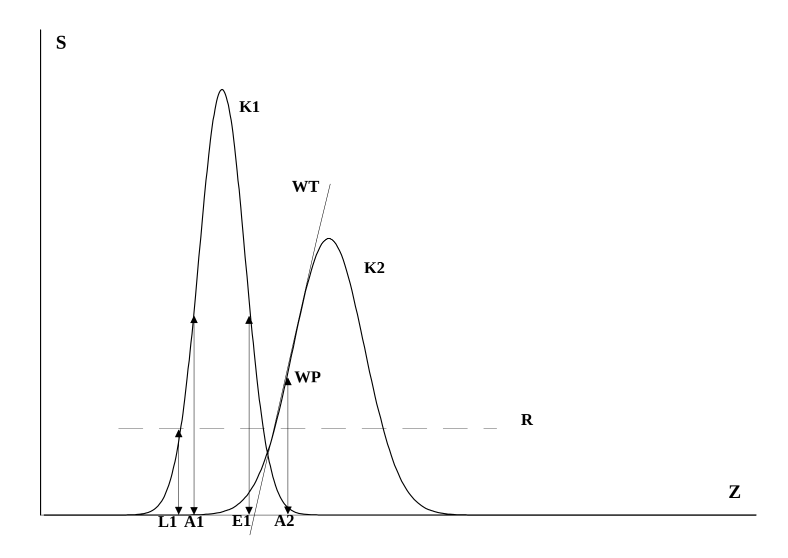
Wurde das entsprechende Sensorsignal an der proximalen Sonde registriert, konnte aus der Zeitdifferenz zwischen seinem Auftreten und Abklingen auf die Dauer der Magenentleerung geschlossen werden. Da außerdem die luminale Distanz der beiden Sonden bekannt war (~76 cm), konnte aus der Zeitdifferenz zwischen dem Auftreten

[262] Selbstverständlich finden simultan hierzu auch Verteilung, Metabolismus und Elimination statt. EW (AUC_7) dient daher nur dem intraindividuellen Vergleich.

des Signals an der ersten (proximalen) Sonde und dem Auftreten des Signals an der zweiten (distalen) Sonde die mittlere duodeno-jejunale Transitrate (MTR) des Fluids im entsprechenden Segment errechnet werden. Einer Abnahme der Aktivität während der mehrstündigen Experimente mußte für unsere Zwecke nicht Rechnung getragen werden, da lediglich von Bedeutung war, ob und wann ein Aktivitäts-Peak an welcher der beiden fistulären Sonden registriert worden war. Dieser kennzeichnete das Hauptkompartiment des sich im Lumen aboral bewegenden Flüssigkeitsboluses. Der absolute Betrag der Zerfallsraten wurde weder benötigt noch zur Auswertung herangezogen. Da die Zerfallsraten-Signale also nur qualitativ ausgewertet wurden war es nicht möglich, Aussagen über die Magenentleerungs-Halbwertszeit ($GE_{50\%}$) zu treffen. Aufgrund der kontinuierlichen Messungen und der damit möglichen langen Meßzeiträume von 6 bis 8 Stunden war jedoch von einer „vollständigen“ Magenentleerung auszugehen (>95 %)[263]. Die nachfolgende Skizze illustriert das Meß- und Auswertungsverfahren der hier verwendeten DTS-Methodik (Fig. 17.1).

[263] Dies entspräche auch bei einer Entleerungscharakteristik erster Ordnung noch mehr als 5 Halbwertszeiten. Es gelangten auch keine viskosen Fluide zum Einsatz, die durch stärkere Haftung an der Magenmucosa möglicherweise im Magen verblieben wären.

Fig. 17.1: Skizze zum Meßprinzip der DTS-Methode



Legende

Es bedeuten: S = szintigraphisches Signal (Achse), Z = Zeit (Achse), K1 = proximale Kurve, K2 = distale Kurve, WP = Wendepunkt, WT = Wendetangente, R = Rauschschwelle, A1 = Startzeitpunkt am proximalen Digitrapper, A2 = Startzeitpunkt am distalen Digitrapper, E1 = Endzeitpunkt am proximalen Digitrapper, L1 = Startzeitpunkt der Lag-Phase am proximalen Digitrapper

Mittlere Transitrate und Zeit zur Magenentleerung

Die Zeit zur vollständigen Magenentleerung ($GE_{>95\%}$, in min.) nach Administration der wäßrigen Fluide errechnet sich aus der zeitlichen Differenz zwischen dem Auftreten des Signal-Peaks an der proximalen Digitrapper-Sonde und seinem Abklingen (vgl. Legende zur Skizze 17.1):

$GE_{>95\%}$ = E1-A1

Unterhalb der Rauschschwelle ankommende Signale blieben dabei für die Bestimmung von Start und Ende unberücksichtigt. Die „mittlere“ duodeno-jejunale

Transitrate (MTR) des Fluids errechnet sich im vorliegenden Fall nach folgender Formel:

$$MTR = \frac{A2 - A1}{76}$$

mit der Einheit (cm/min.). A1 kennzeichnet den Startzeitpunkt am proximalen Digitrapper, A2 den Startzeitpunkt am distalen Digitrapper und E1 den Endzeitpunkt am proximalen Digitrapper. Die dergestalt ermittelte duodeno-jejunale Transitrate (MTR) des Fluids repräsentiert eine temporale und lokale Mittelung der Geschwindigkeit, mit welcher sich der Flüssigkeitsbolus im Lumen über den betrachteten Zeitraum bewegte. Ein lokales Mittel deshalb, weil proximal zum Pylorus die Propulsion der Flüssigkeit durch deren Austritt aus dem räumlich unmittelbar benachbarten Magen hydrostatisch verstärkt wird. Die Flüssigkeit tritt oftmals pulsatil aus dem Antrum (Malbert et al. 1989, 1990; Treacy et al. 1988). In distaleren Segmenten hingegen wird der erhöhte Fluidvorschub durch kapazitive Relaxation der Darmwände partiell kompensiert. Die Strömungsgeschwindigkeit ist hier kleiner. Die Transitrate repräsentiert also in anatomischer und zeitlicher Hinsicht einen Mittelwert.

17.2.4 Validierungsrelevante Gesichtspunkte

Grund des verbreiterten Meßsignals an der distalen Sonde

Ein sich im Intestinum aboral bewegender Flüssigkeitsbolus dilatiert. Dies bedeutet, daß er sich im Laufe des Transits durchmischt und „verbreitert“ (Barreiro et al. 1968). Dazu tragen nicht zuletzt auch gering emanente und kurzzeitig wirksame Retropulsionen bei[264]. Die Position des Bolus war als solche aber stets lokalisierbar. Die (idealisierte) Skizze (Fig. 17.1) veranschaulicht dies. Die distale Kurve (K2), also jene, die von der pylorusentfernteren Sonde aufgezeichnet wurde, war „gestaucht“. Der Fluidbolus blieb bei seinem Transit nicht kompakt, sondern wurde infolge segmentierender Propagation konvektiv durchmischt. Diese Durchmischung des

[264] Ausgedehntere retrograde Propagation ist beim intakt-enervierten Intestinum unter physiologischen Zuständen nicht zu beobachten (Johnson et al. 1994).

Bolus‘ führte an der distalen Sonde zu einem etwas verbreiterten, „gezerrten“ Signal. Daher wurde das Lot auf die Zeitachse an den Wendepunkten der Signalkurven gefällt.

Pharmakologischer Einfluß von Felodipin?

Um einen methodischen Einfluß von Felodipin auf die Magenentleerung und den intestinalen Transit auszuschließen, wurden 10 Vergleichsexperimente ohne Inkorporation des Arzneistoffes in die Fluid-Matrizen ausgeführt. Die hierbei gemessenen Werte für die Magenentleerung und den intestinalen Transit zeigten auf keinem Niveau signifikante Veränderungen gegenüber den Versuchen unter Einschluß des Felodipins ($P>0.05$, t-Test). Außerdem konnte beispielsweise für das pharmakologisch mit Felodipin verwandte Nifedipin in Humanstudien an gesunden Probanden (20 mg/Dosis, n=5) gezeigt werden, daß dieses weder die Magenentleerungsraten fester noch die flüssiger Bestandteile einer standardisierten Testmahlzeit signifikant verändert (Blackwell et al. 1981). Zum gleichen Ergebnis kamen Traube et al. (1985) an 10 Probanden bei szintigraphischer Untersuchung der Magenentleerung nach oraler Verabreichung von 30 mg Nifedipin.

17.3 Ergebnisse und Diskussion

Die folgenden Tabellen geben Auskunft über die hydrodynamischen Parameter der Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) und des intestinalen Transits (MTR) nach oraler Aufnahme der verschiedenen Flüssigkeiten durch die Labradore. Die Datenpopulationen nach oraler Administration von 200 ml Glucose 20 % oder NaCl 0.9 % waren sämtlich normalverteilt ($P=0.186$ und 0.596 für die $GE_{>95\%}$-Daten und $P=0.100$ und 0.644 für die MTR-Daten, Kolmogorov-Smirnov-Test).

17.3.1 Magenentleerung

Die Zeit zur vollständigen Magenentleerung ($GET_{95\%}$) betrug nach Administration von 200 ml Glucose-Lösung 20 % im Mittel bei beiden Labradoren 278±31 min. (Tab.17.6). Die Magenentleerung dieser Art von Lösung beanspruchte damit einen signifikant längeren Zeitraum als die einer gleichvolumigen Lösung von 0.9 % NaCl mit durchschnittlich 97±40 min. (Bifaktorielle Varianzanalyse, $P<0.001$). Die beiden

Labradore unterschieden sich dabei nicht signifikant in ihrer Reaktion auf die Verabreichung der genannten Fluide (Bifaktorielle Varianzanalyse, P=0.571).

Tab.17.6: Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) der Labradore Wilma (W) und Bianca (B) nach oraler Administration von 200 ml Glucose 20 % oder NaCl 0.9 %.

Hund	Fluid-Matrix	n[265] #	MW (min.)	SD (min.)	RSD (%)	Median (min.)
W	Glc. 20 %	5	272	42	15	262
B	Glc. 20 %	5	285	18	6	285
Total	**Glc. 20 %**	**10**	**278**	**31**	**11**	**284**
W	NaCl 0.9 %	4	101	43	42	101
B	NaCl 0.9 %	4	92	42	46	85
Total	**NaCl 0.9 %**	**8**	**97**	**40**	**41**	**86**

Diskussion der Magenentleerungszeiten

Die *Relation* der Magenentleerungszeiten von kalorischer und nicht-kalorischer Lösung steht in guter Übereinstimmung mit den Angaben der einschlägigen Literatur. Die kalorische Lösung verblieb bis zu ihrer vollständigen Entleerung etwa 2.9 mal länger im caninen Magen als die isotone NaCl-Lösung. Die absolute Größenordnung der Werte lag etwas über den wenigen Angaben, die in der Literatur für eine vollständige Magenentleerung zu finden sind oder die sich aus solchen Angaben berechnen lassen (vgl. Hinder et al. 1977, Johnson et al. 1996, Gupta et al. 1988). Die Abweichungen waren teilweise auf die Anwendung unterschiedlicher Techniken zurückzuführen. Beckers et al. (1992, 1991) stellten beim Menschen fest, daß die szintigraphische Methodik zur Bestimmung der Magenentleerung im Vergleich mit Aspirationsverfahren methodisch bedingt bis zu 70 % höhere Werte liefert. Die Autoren ermittelten Halbwertszeiten (!) der Magenentleerung (600 ml, 444 kcal) von 150 bis 200 min.. Bei Gebrauch beider Verfahren mußten außerdem große interindividuelle Schwankungen in Kauf genommen werden, die nicht methodisch

[265] Anzahl der Experimente

bedingt waren. Da ferner in Anwendung der DTS-Methodik keinerlei intestinales Fluid abstrahiert wurde, waren die ilealen Rückkopplungsmechanismen ungehindert wirksam. Dies erklärt die vergleichsweise lange Zeitdauer, die für eine vollständige Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) beansprucht wurde.

17.3.2 Intestinaler Transit

Die duodeno-jejunale Transitgeschwindigkeit war nach oraler Verabreichung der Glucose-Lösungen 20 % in substantieller Weise erhöht. Der intestinale Fluidtransport war beschleunigt und betrug im Mittel 2.7±0.8 cm/min. (Tab.17.7). Dies bedeutete eine signifikante Zunahme der Geschwindigkeit des Fluidvorschubes (Bifaktorielle Varianzanalyse, $P<0.001$). Dabei konnte keine Abhängigkeit dieses Verhaltens von den getesteten Individuen festgestellt werden (Bifaktorielle Varianzanalyse, $P=0.529$). Die duodeno-jejunale Transitgeschwindigkeit nach oraler Verabreichung isotoner NaCl-Lösungen war gleichfalls konsistent und betrug im Mittel 1.1±0.2 cm/min..

Tab.17.7: Mittlere duodeno-jejunale Transitraten (MTR) luminaler Fluide der Labradore Wilma (W) und Bianca (B) nach Administration von 200 ml Glucose 20 % oder NaCl 0.9 %.

Hund	**Fluid-Matrix**	**n** \#	**MW** (cm/min.)	**SD** (cm/min.)	**RSD** (%)	**Median** (cm/min.)
W	Glc. 20 %	6	2.6	0.9	32.9	2.4
B	Glc. 20 %	6	2.8	0.9	30.6	2.5
Total	**Glc. 20 %**	**12**	**2.7**	**0.8**	**30.5**	**2.5**
W	NaCl 0.9 %	4	0.9	0.1	13.6	0.9
B	NaCl 0.9 %	4	1.2	0.2	16.8	1.2
Total	**NaCl 0.9 %**	**8**	**1.1**	**0.2**	**20.9**	**1.1**

Diskussion der Transitraten

Die Größenordnung der hier ermittelten Transitraten bei Hunden bewegte sich im Bereich bislang auch von anderen Autoren gemachter Erfahrungen (z.B. Greenwood 1994, Sarr et al. 1980, Schemann et al. 1986 und etwas höhere Werte bei Sirois et al. 1989). Ferner stimmten die Transitraten für die getesteten Labradore gut mit den

entsprechenden Transitraten beim Menschen überein (z.B. Barreiro et al. 1968, Matseshe et al. 1978, Prokop et al. 1984, Wald et al. 1976 und etwas höhere Werte bei Dillard et al. 1965, Wisen et al. 1993). Obgleich die Magenentleerung nach Gabe der kalorischen Glucose-Lösungen signifikant verlängert wurde war die duodeno-jejunale Transitgeschwindigkeit nicht verringert. Das Gegenteil konnte beobachtet werden. Die mittlere Transitgeschwindigkeit (MTR) der intestinalen Fluide im luminalen Segment zwischen den beiden µ-Digitrapper-Sonden war, nachdem die Glucose-Lösungen den Pylorus erst einmal passiert hatten, signifikant erhöht. Dieser Befund war in sämtlichen Experimenten konsistent. Er ist nicht hauptursächlich zurückzuführen auf die Induktion eines klassischen „postprandialen" Motilitätsmusters. Nach den Ergebnissen der Fistel-Chyme-Studie ist es wahrscheinlicher[266], daß die zusätzlich in das intestinale Lumen sezernierte Flüssigkeit die kapazitive Relaxationsfähigkeit desselben überschritt und es infolgedessen zu einem hydrostatisch motivierten Fluidvorschub kam.

17.3.3 Gabe von Vergleichslösungen

Ein Vergleich mit 200 ml Glucose 5 % und 500 ml NaCl 0.9 % ergibt folgendes Bild (Tab.17.8): Nach Gabe von 200 ml Glucose 5 % betrug die mittlere Zeitdauer der Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) 162±46 min. (MW±SD, n=4). Die mittlere Transitgeschwindigkeit wurde zu 1.0±0.3 cm/min. bestimmt. Nach Gabe von 500 ml NaCl 0.9 % betrug die mittlere Zeitdauer der Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) 159±12 min. (MW±SD, n=3). Die mittlere Transitgeschwindigkeit wurde zu 1.0±0.2 cm/min. bestimmt.

[266] selbstverständlich in einem nicht-stochastischen Sinne.

Tab.17.8: Individuelle Daten für die Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) und den intestinalen Transit (MTR) von Chyme der Labradore Wilma (W) und Bianca (B) nach oraler Administration von 200 ml Glucose 5 % oder 500 ml NaCl 0.9 %.

Tier	Fluid-Matrix	Volumen	$GE_{>95\%}$ (min.)	MTR (cm/min.)
B	Glc 5 %	200 ml	n.d.	1.1
W			138	1.4
W			215	0.7
W			133	0.8
B	NaCl 0.9 %	500 ml	154	1.2
W			173	0.9
W			151	0.9

Vergleich der Glucose-Lösungen 5 % und 20 %

Die Unterschiede bei der Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) in Reaktion auf die verabfolgten Fluide (Glucose-Lösungen 5 % oder 20 %) erreichten wohl aufgrund des geringen Umfanges der Datensätze keine statistische Signifikanz. Der Trend jedoch ist klar erkennbar. Die Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) wurde nach Verabfolgung der Glucose-Lösungen 20 % mit 278 min. stärker verzögert als nach Gabe der 5 %-igen Glucose-Lösungen mit 162±46 min. (MW±SD, n=4). Die Magenentleerung beider Lösungen verlief initial nicht linear (vgl. auch die Ausführungen zur FC-Methodik). Während sich die beiden *Individuen* hinsichtlich ihrer Reaktion beim Parameter der mittleren Transitrate (MTR) ebenfalls nicht signifikant unterschieden, wurde die mittlere Transitrate (MTR) signifikant durch die Dosierung (Glucose-Lösungen 5 % oder 20 %) beeinflußt (Bifaktorielle Varianzanalyse, $P<0.01$).

Vergleich der NaCl-Lösungen 500 ml und 200 ml

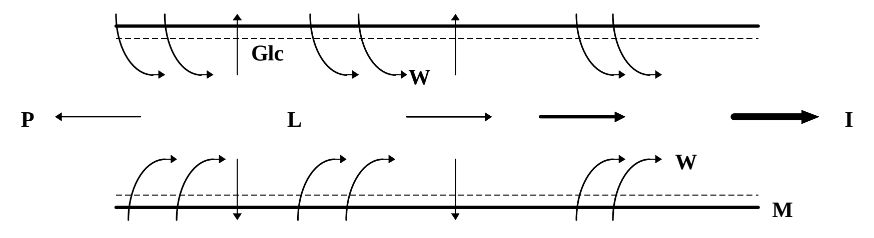
Im Hinblick auf den Parameter der Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) nach Gabe unterschiedlicher Volumina an NaCl-Lösungen (500 ml und 200 ml) zeigten die Individuen keine signifikanten Unterschiede (Bifaktorielle Varianzanalyse, $P>0.05$). Es existierte keine Interaktion der Faktoren. In beiden Hunden wurden nach Verabreichung von 500 ml NaCl-Lösung signifikant größere Werte für ($GE_{>95\%}$)

nachgewiesen (Bifaktorielle Varianzanalyse, P<0.05). Im Hinblick auf den Parameter der mittleren Transitrate (MTR) unterschieden sich die beiden Tiere (P=0.031) in ihrer Reaktion auf die unterschiedlichen Fluidmengen. Die statistische Indifferenz (P=0.829) der mittleren Transitraten (MTR) nach Gabe von 200 ml oder 500 ml muß daher mit Bedacht interpretiert werden. Andererseits besaßen beide Lösungen dieselbe osmotische Wirksamkeit. Vor diesem Hintergrund steht die statistische Indifferenz der mittleren Transitraten nach Gabe von 200 ml oder 500 ml in bester Übereinstimmung mit dem nun vorzuschlagenden Transit-Modell.

17.3.4 Transit-Modell

Die Anwendung der Fistel-Chyme-Methode (16.3.3) zeigte, daß die Verabreichung hyperosmotischer Glucose-Lösungen offenbar zu massiver Sekretion von Flüssigkeit in die Lumina von Duodenum und proximalem Jejeunum führt. Das folgende Diagramm stellt ein Modell des beschleunigten Transits hyperosmotischer (Glucose)-Lösungen dar:

Fig. 17.2: Skizze der Sekretion von Flüssigkeit in das Lumen von Duodenum und Jejunum (Transit-Modell)



Legende

Es bedeuten: Glc = Glucose, W = Wasser, P = Pylorus, L = intestinales Lumen, I = Ileum,
M = Mucosa. Die Pfeile deuten die Richtung des Fluidvorschubes an.

Das austretende Flüssigkeitsvolumen summiert sich im Verlauf des Transits in distalen Abschnitten. Eine (Netto)-Rückresorption vor dem Erreichen des mid-jejunalen Sammelpunktes (FC-Methode) oder der distalen Sonde (DTS-Methode) scheint höchst

unwahrscheinlich, denn auch zu diesem Zeitpunkt und an diesen Orten ist das Chyme noch stark hyperosmotisch (vgl. 16.3.3). Es wäre also denkbar, daß sich im Verlauf der Transitstrecke vom Duodenum zum Jejunum ein hydrodynamischer Gradient aufbaut. Das vermehrte Flüssigkeitsvolumen summiert sich über die Meßstrecke und den Meßzeitraum und bewirkt einen im Vergleich zur isotonen NaCl-Lösung beschleunigten luminalen Transit. Zur Illustration dieser These diene die Skizze. Nach Gabe der hyperosmotischen Glucose-Lösungen 20 % wird Wasser in das duodeno-jejunale Lumen sezerniert. Simultan hierzu kann auch Glucose aufgenommen werden. Den in dieser Arbeit beschriebenen Befunden zufolge verläuft die Absorption von Glucose und damit von Flüssigkeit offenkundig langsamer als die gegenläufige Sekretion von Flüssigkeit in das Lumen. Damit kommt es zu einer, das luminale Flüssigkeitsvolumen kumulierenden, Netto-Sekretion und infolgedessen zu einer gesteigerten Fluidbewegung in aboraler Richtung des oberen Intestinaltrakts.

Fazit: Hyperosmotische Glucose-Lösungen (20 %) beschleunigen signifikant den duodeno-jejunalen Transit luminaler Fluide. In Anwendung der hier vorgestellten DTS-Methode gelang es erstmals, dies ohne nennenswerten Eingriff in die physiologische Hydrodynamik des Gastrointestinaltraktes und unabhängig vom Einfluß der Magenentleerung zu demonstrieren. Die erhobenen Befunde werden durch die folgenden Angaben anderer Autoren gestützt.

Osmotisch modifizierter Transit: Literaturangaben

Einige Faktoren scheinen geeignet, die intestinale Transitgeschwindigkeit luminaler Komponenten zu modifizieren. So sind beispielsweise größere solide Partikel (1-2 mm) in der Lage, den Transit intestinaler Komponenten zu beschleunigen. Dies geschieht möglicherweise durch direkte Stimulation von Mechanorezeptoren der Mucosa (Fraser et al. 1998). Vor allem aber scheint die Osmolalität der luminalen Flüssigkeiten von Bedeutung für die Transitgeschwindigkeit.

Einfluß der Osmolalität auf die intestinale Transitgeschwindigkeit

Isoosmolare Lösungen führen im Duodenum und im Jejunum nicht zu signifikanter Netto-Absorption oder Netto-Sekretion von Wasser (Reppas et al. 1991). Wird das

luminale Fluidvolumen des Intestinaltraktes jedoch permanent erhöht, so wird die mittlere intestinale Transitrate (MTR) gesteigert. Dies kann z.B. durch die Präsenz von nicht-absorbierbarem osmotisch aktivem Material geschehen (Read et al. 1982). So fanden Holgate et al. (1983) nach Gabe hyperosmotischer Magnesiumsulfat-Lösung, daß der intestinale Transit beschleunigt wurde, obwohl die Magenentleerung verzögert war. Infolgedessen war das Ausmaß der Absorption koadministrierter Nahrungsbestandteile einer Standardmahlzeit signifikant reduziert. Miller et al. (1997) fanden den intestinalen Transit von Chyme durch die Gegenwart von Lactulose in methodischer Weise beschleunigt[267]. Die mittlere oro-caecale Transitzeit (MTT) einer Standardmahlzeit (300 ml) wurde durch Koadministration von Lactulose (10 g in 300 ml) signifikant von 205 min. auf 35 min. verkürzt (Mediane, $P < 0.01$). Miller et al. (1997) sahen die Ursache für den beschleunigten Transit der Flüssigkeit im Dünndarm in der osmotischen Wirkung der nicht-absobierbaren Lactulose, die zu einer vermehrten Sekretion von Flüssigkeit in das intestinale Lumen führte. Infolgedessen kam es zur Distension der Darmwände und zur Stimulation der Motilität. Dieses Phänomen wurde bereits von Trendelenburg beschrieben (1917). In einer weiteren Humanstudie (Sellin et al. 1992) wurde ein beschleunigter intestinaler Transit nach oral administrierter Glucose-Lösung (20 %, 250 ml) infolge des intraluminal hohen osmotischen Druckes registriert. Die pathologisch aufgrund eines Glucose-Malabsorptionssyndroms veränderte mittlere oro-caecale Transitzeit (MTT) betrug lediglich 17±3 min. versus 127±17 min. in der gesunden Kontrollgruppe.

Fazit: Es erscheint durchaus plausibel, daß die Anwesenheit hyperosmotischer Fluide im Dünndarm zu einer dauerhaften (Netto)-Sekretion von Wasser führt. Im Intestinum kommt es infolgedessen zur Zunahme des luminalen Volumens und damit zur gesteigerten Peristalsis. Diese scheint geeignet, die intestinale Transitrate zu erhöhen.

17.3.5 Pharmakokinetik von Felodipin

Unter Verwendung des grob-kristallinen Felodipins konnte meist kein Plasmaspiegel aufgenommen werden. Die Konzentrationen im Blutplasma lagen oftmals unterhalb

[267] Caride et al. (1984) konnten diesen Effekt beim methodischen Vergleich der Transitmessung mit einer szintigraphischen Technik jedoch nicht nachweisen.

der Bestimmungsgrenze. Die tabellierten Plasmakonzentrationen wurden auf eine Einwaage von 10.00 mg an Felodipin normiert (Tab. 17.9).

Tab.17.9: Synopse der Plasma-Daten (Mediane) für die Labradore Bianca (B) und Wilma (W). 200 ml der Matrix-Lösungen (Glucose 20 % oder NaCl 0.9 %) enthielten 10.00 mg mikronisiertes oder gelöstes Felodipin.

Parameter	**Einheit**	**Bianca**		**Wilma**	
		NaCl 0.9 %	**Glucose 20 %**	**NaCl 0.9 %**	**Glucose 20 %**
		mikronisiert			
		(n=4)	(n=5)	(n=3)	(n=4)
Cmax	(ng/l)	7023	7470	15559	19062
Tmax	(h)	0.75	1.00	1.00	1.25
AUC_{24}	(ng*h/l)	29565	45218	55237	93879
AUC_7	(ng*h/l)	19422	30656	42711	68518
EW (AUC_7)	(%)	0.19	0.30	0.43	0.71
		orale Lösung			
		(n=1)	(n=1)	(n=1)	(n=1)
Cmax	(ng/l)	21211	9722	42269	27129
Tmax	(h)	0.50	1.00	0.50	0.25
AUC_{24}	(ng*h/l)	31530	32714	79624	62171
AUC_7	(ng*h/l)	27784	26936	66266	40974
EW (AUC_7)	(%)	0.28	0.27	0.66	0.41

Legende

EW (AUC_7) repräsentiert den Anteil von (AUC_7) an der Einwaage (initialen Dosis) von Felodipin: EW (AUC_7) = (AUC_7)*(initiale Dosis)$^{-1}$*100. Individuelle Plasma-Daten zu den einzelnen Experimenten finden sich im Anhang.

Die Plasmakonzentrations-Zeit-Profile weisen hingegen die nicht-normierten Plasmakonzentrationen aus. In einer Gruppe gleichartiger Experimente wurden sie gemittelt. Die Datenpopulationen der diskreten Kennzahlen (AUC_7, Cmax etc.) einer solchen experimentellen Gruppe (z.B. für NaCl 0.9 % bei Wilma) waren sämtlich nicht normalverteilt ($P<0.05$, Kolmogorov-Smirnov). Die Datenpopulationen der

diskreten Kennzahlen (AUC_{24}, AUC_7, Cmax und Tmax) erreichten nach Verabreichung des Felodipins in 0.9 % NaCl-Lösung im Vergleich zur Gabe desselben in Glucose-Lösung 20 % nie einen signifikanten Unterschied (P>0.05, Bifaktorielle Varianzanalyse). Dies mag an der geringen Anzahl stark unterschiedlich absorbierender und metabolisierender Test-Individuen gelegen haben. Ein Trend ist dennoch klar erkennbar. Unter Koadministration von Glucose war die Absorption des Felodipins gesteigert. Dies ist vermutlich ein Resultat verzögerter Magenentleerung. Bei folgenden Experimenten wurde bei Aufnahme der Plasma-Profile außerdem ein zweites Maximum (Cmax), also ein sog. „double peak phenomenon[268]" registriert. In Klammern sind die Zeitpunkte des Auftretens angegeben: Exp. ## 11 (7 h), 25 (5 h), 26 (3 h) und 20 (2 h).

17.3.6 Korrelation der Datensätze

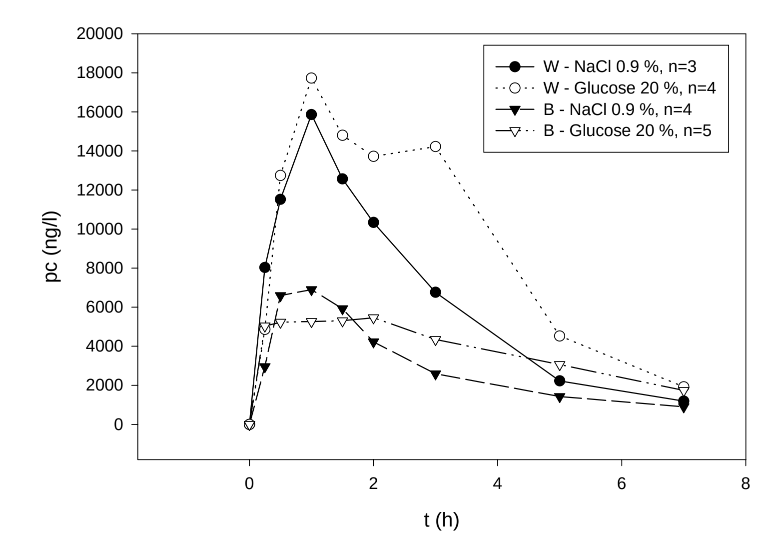
Die Datensätze zur Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) und zum intestinalen Transit (MTR) der Glucose-Lösungen 20 % und der NaCl-Lösungen 0.9 % waren normalverteilt. Daher wurde der Maßkorrelations-Algorithmus von Pearson und Bravais zur Prüfung eines Zusammenhanges beider Datensätze herangezogen. Weder auf dem Niveau der Glucose-Lösungen noch auf dem Niveau der NaCl-Lösungen existiert eine Korrelation von ($GE_{>95\%}$) und (MTR). Der P-Wert ist in beiden Fällen größer als 0.100. Zur Prüfung eines Zusammenhanges der hydrodynamischen Datensätze mit den charakteristischen Absorptions-Daten wurde, weil letztere nicht-normalverteilt sind, der Rangkorrelations-Algorithmus nach Spearman verwendet. Die Datensätze der diskreten Kennzahlen für AUC_7, Cmax und Tmax korrelierten weder mit der Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) noch mit der intestinalen Transitgeschwindigkeit (MTR) der betreffenden Experimente (P>0.100, in allen Kombinationen). Eine Ausnahme hiervon bildete die Kombination der diskreten Kennzahlen für AUC_7 und Cmax. Hier bestand erwartungsgemäß ein enger Zusammenhang. Das galt für das Niveau der Glucose-Lösungen 20 % mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.905 (P<0.001), für das Niveau der NaCl-Lösungen mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.943

---

[268] Über dessen Ursachen gibt es zahlreiche Spekulationen (z.B. die Gallensalzfreisetzung bei Reynolds et al. 1998, vgl. auch Grundy et al. 1998).

(P<0.05) und auch für die Gesamtheit der Daten (Korrelationskoeffizient=0.873, P<0.001).

Fig. 17.3: Mittlere Plasma-Profile (Mediane der Plasma-Konzentrationen pc) nach oraler Verabreichung einer mikronisierten Dosis von 10.00 mg Felodipin an die Labradore Wilma (W) und Bianca (B). Der Arzneistoff war entweder in 200 ml NaCl 0.9 % oder Glucose 20 % suspendiert.

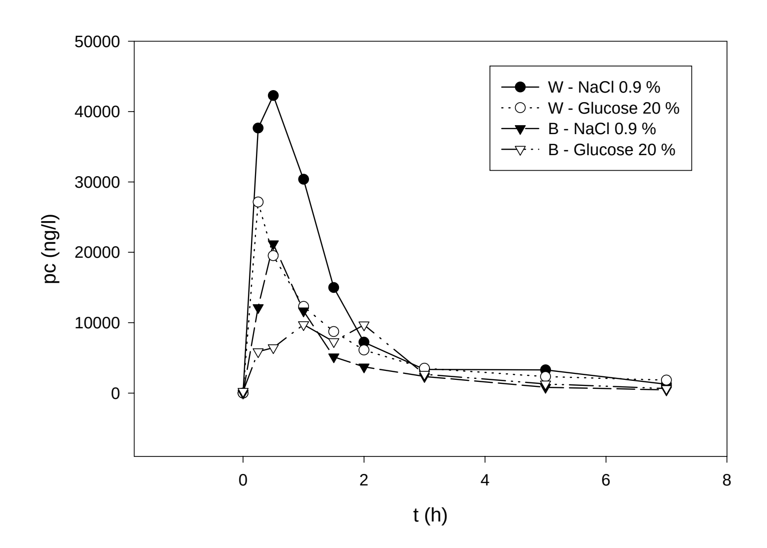


Da bei den vorliegenden Experimenten der DTS-Methode (im Gegensatz zur Fistel-Chyme-Methode) kein intestinales Fluid aspiriert wurde, resultierten auch wesentlich höhere Blutplasmaspiegel an Felodipin (Fig. 17.3). Auch dies ist ein Hinweis darauf, daß unter physiologischen Bedingungen nennenswerte Anteile an Felodipin in distalen Dünndarm-Segmenten absorbiert werden können. Bei Betrachtung der gemittelten Plasma-Profile nach oraler Verabreichung einer mikronisierten Dosis von 10.00 mg Felodipin fällt folgendes auf: Wurde der Arzneistoff in 200 ml Glucose-Lösung 20 % suspendiert, resultierten in beiden Individuen breitere „massivere“ Plasma-Profile mit größeren Werten für AUC_7 und AUC_{24}. Die retardierte Magenentleerung unter dem

Einfluß der kalorischen Matrix erzeugte offenbar prolongierte Plasma-Profile des Felodipins. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, daß das suspendierte Felodipin über einen längeren Zeitraum hinweg an die absorptiven Stellen des oberen Intestinaltraktes durch gleichmäßigere Freigabe aus dem Magen exponiert wurde. Erst einmal aus dem Magen freigegeben war das noch verbliebene partikuläre Felodipin der hydrodynamischen Auflösungs-Wirkung des oberen Dünndarmes ausgesetzt. Denkbar wäre auch, daß ein Teil des Felodipins in partikulärer Form aufgenommen wurde. Dies könnte das Ausmaß der Absorption insgesamt gesteigert und zu höheren AUC-Werten geführt haben. Magenentleerung und intestinaler Transit scheinen in diesem Sinne für ungelöstes Material auf dem Niveau der Absorption einen kombinativen Einfluß auszuüben, obgleich die entsprechenden hydrodynamischen Datensätze (MTR und $GE_{>95\%}$) nachweislich nicht korrelierten.

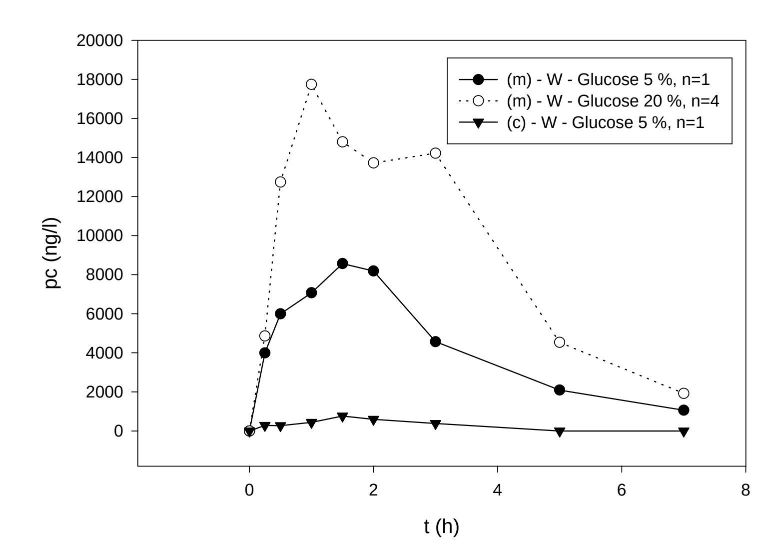
Wurde das Felodipin jedoch gelöst verabreicht, so kehrte sich die Reihenfolge um (Fig. 17.4). Nun wurden nach Gabe der 0.9 %-igen NaCl-Matrizen Plasma-Profile mit größeren Werten für AUC_7 und AUC_{24} erzielt. Das scheint plausibel, da nun die (unter NaCl 0.9 % raschere) Magenentleerung als einzig für die Absorption relevanter hydrodynamischer Faktor verblieb. Aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl der Datensätze und ihrer nicht-normalverteilten Absorptionspopulationen können diese Äußerungen stochastisch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht verifiziert werden.

Fig. 17.4: Plasma-Profile nach oraler Verabreichung einer Dosis von 10.00 mg Felodipin an die Labradore Wilma (W) und Bianca (B). Der Arzneistoff war entweder in 200 ml NaCl 0.9 % oder Glucose 20 % gelöst (n=1).



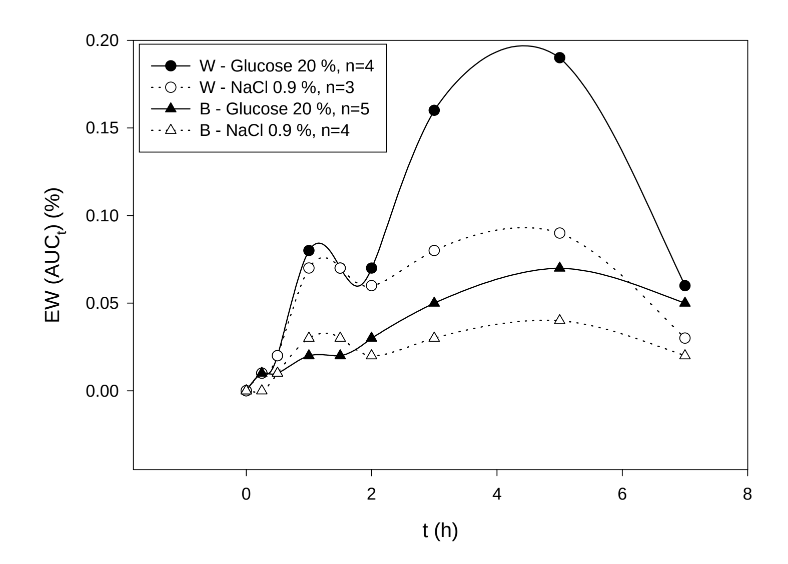
Die bislang getroffenen Aussagen werden indiziell gestützt durch die Plasma-Profile nach Gabe des Felodipins in Glucose 5 % (raschere Magenentleerung als bei Glucose 20 %) und die Suspension in 500 ml NaCl 0.9 % (das Felodipin passierte die Orte der Absorption in verdünnterer Form). Erneut wurde im Falle des grob-kristallinen Felodipins ein vergleichsweise marginaler Plasma-Spiegel erzielt (Fig. 17.5).

Fig. 17.5: Plasma-Profile nach oraler Verabreichung einer Dosis von 10.00 mg mikronisierten (m) oder grob-kristallinen (c) Felodipins an den Labrador Wilma (W). Der Arzneistoff war entweder in 200 ml Glucose 5 % oder in derselben Menge Glucose 20 % suspendiert.



Auch wurden unter dem Einfluß der Glucose-Lösungen 20 % nach einer initialen Phase von ca. 1.5 h größere Anteile der Einwaage an Felodipin im Blutplasma (EW (AUC_t)) nachgewiesen als unter der Wirkung der NaCl-Matrix. Dies demonstriert die Abbildung zum zeitlichen Verlauf des Anteils, den (AUC) an der Einwaage (initialen Dosis) von Felodipin zu den Zeitpunkten t hatte (Fig. 17.6).

Fig. 17.6: Zeitlicher Verlauf des Anteils, den (AUC) an der Einwaage (initialen Dosis) von Felodipin zu den Zeitpunkten t hatte. (EW (AUC_t) = (AUC_t)*(initiale Dosis)$^{-1}$*100). Die Daten für (AUC_t) wurden nach oraler Verabreichung einer Dosis von 10.00 mg Felodipin an die Labradore Wilma (W) und Bianca (B) gewonnen. Der Arzneistoff war entweder in 200 ml an NaCl 0.9 % oder Glucose 20 % suspendiert.



Diskussion der Plasma-Daten und der Plasma-Profile

Durch die Verabreichung der unterschiedlichen Fluid-Matrizen (Glucose 20 % und NaCl 0.9 %) wurde im oberen Intestinaltrakt der Labradore eine unterschiedliche Hydrodynamik induziert. Bei der Absorption von Felodipin zeigten sich schwache Auswirkungen dieser unterschiedlichen Hydrodynamik auf charakteristische diskrete Kennzahlen der Absorption und damit indirekt auch Auswirkungen der Hydrodynamik auf die intestinale LSG. So wurde nach Gabe der NaCl-Lösungen 0.9 % in beiden Tieren Tmax jeweils früher erreicht als nach Verabfolgung derselben Menge an Glucose-Lösung 20 %. Die erzielten mittleren Plasmaspiegel AUC_7 (Mediane) waren jeweils geringer nach Gabe des Felodipins in NaCl 0.9 %. Der Anteil von Felodipin an der verabreichten Dosis, der innerhalb von 7 h nach der Administration im Plasma

kumulativ nachgewiesen werden konnte (EW(AUC_7)), war nach Inkorporation des Arzneistoffes in die Glucose-Matrizen mit 0.71 % (W) und 0.30 % (B) jeweils größer als nach Inkorporation des Felodipins in die NaCl-Matrizen mit 0.43 % (W) und 0.19 % (B). Die geschilderten Auswirkungen der Hydrodynamik erreichten auf der Ebene der Absorptions-Profile jedoch keine statistische Signifikanz. Dafür mag es folgende Gründe geben:

1. Der Labrador „Bianca" scheint das Felodipin stärker zu metabolisieren und zu distributieren, oder schwächer zu absorbieren. Das kommt in sämtlichen Plasma-Parametern zum Ausdruck. Diese interindividuelle Differenz erschwerte u.a. einen stochastisch fundierten Vergleich der Fluid-Matrizen.
2. In Anwendung der DTS-Methode wurde den intestinalen Lumina kein Fluid entzogen. Das Felodipin war somit über einen *längeren* Versuchszeitraum *verschiedenen Segmenten* des Intestinaltraktes ausgesetzt. Dieser Umstand führt auf der Ebene der Absorption zur Nivellierung hydrodynamischer Wirkungen auf die Lösungsgeschwindigkeit.
3. Insgesamt besehen war das mikronisierte Felodipin aufgrund seiner hohen spezifischen Oberfläche und der damit verbundenen großen Lösungsgeschwindigkeit unter der gegebenen Versuchsanordnung nicht besonders geeignet, Einflüsse der Hydrodynamik zu diskriminieren und auf der Ebene der Absorption des Arzneistoffes zu reflektieren.

17.3.7 Pharmakokinetische Referenz-Daten für Felodipin

Der folgenden Zusammenstellung sind einige pharmakokinetische Kenndaten für Felodipin nach oraler Verabreichung an Menschen und an Hunde zu entnehmen. Auffällig ist die, verglichen mit der caninen, deutlich längere Plasmaeliminations-Halbwertszeit im Menschen. Dagegen ist die Bioverfügbarkeit von Felodipin in Mensch und Hund sehr ähnlich.

Tab.17.10: Pharmakokinetische Referenz-Parameter für Felodipin beim Hund nach oraler Administration (MW ± SD)

Parameter	Einheit	Wert	Kondition	Referenz[269]
AUC	$(nmol/l)h^{-1}$	713 ± 255	3 Beagle (10.7-12.2 kg), nüchtern, Dosis (oral) 5 µmol/kg, Dosis (i.v.) 0.2 µmol/kg	Bäärnhielm 1984
$t_{0.5}$	h	4.7 ± 0.3	terminale Plasmaeliminations-Halbwertszeit	
F_{abs}	%	17 ± 7	absolute Bioverfügbarkeit	

Tab.17.11: Pharmakokinetische Referenz-Parameter für Felodipin beim Menschen nach oraler Administration (MW± SD)

Parameter	Einheit	Wert	Kondition	Referenz
C_{max}	nmol/l	26.5 ± 13.3	8 Männer (19-22 Jahre), 60-83 kg, Dosis (oral) 10 mg, Meßwerte nach 5 d	Smith 1987
t_{max}	h	1.1 ± 0.5		
AUC_{0-12}	$(nmol/l)h^{-1}$	110 ± 44		
$t_{0.5}$	h	7 ± 5		
AUC[270]	$(nmol/l)h^{-1}$	224 ± 96	8 Männer (22-31 Jahre), 69-82 kg, Dosis (oral) 27.5 mg, steady state	Edgar 1985
$t_{0.5}$	h	14.4 ± 7.6	terminale Plasmaeliminations-Halbwertszeit	
F_{abs}	%	16.2 ± 6.2	absolute Bioverfügbarkeit	

17.3.8 Methodenvergleich

Vergleicht man die Befunde der Fistel-Chyme-Methode mit denen der Digitrapper-Tc-Szintigraphie-Methode so werden die die duodeno-jejunale Hydrodynamik betreffenden Unterschiede augenfällig. Es wird offenbar, daß die mittlere Transitrate (MTR) der DTS-Methodik und die mittlere (differentielle) Flußrate (MDFR, MFR) der FC-Methodik verschieden gelagerte Aussagen treffen. Während die FC-Methodik sich der Chyme-Aspiration bedient, verfolgt die DTS-Methode ein anderes Konzept. Das Digitrapper-Tc-Szintigraphie-Verfahren ist in der Lage, die mittlere Transitgeschwindigkeit von Flüssigkeitsboli im oberen Intestinaltrakt zu bestimmen.

[269] aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde nur der Erstautor erwähnt

[270] nach Bäärnhielm et al. 1986 (kalkuliert)

Die Position der Meßsonden definiert ein duodeno-jejunales Segment, in dem der Transit nahezu *unbeeinflußt von der Magenentleerungsrate* gemessen werden kann. Dies ist einer der Gründe, warum die mittlere Transitrate (MTR) in cm/min. auch nach Umrechnung[271] in eine mittlere Flußrate (MFR) in ml/min. etwas niedrigere Werte liefert. Die Beschleunigung, die das Fluid beim Ausstoß durch den Pylorus erfährt, geht bei Anwendung der DTS-Methodik nicht in die Messungen ein. Darin liegt die Besonderheit dieser Technik. Es ist durch diese Methode möglich, *ausschließlich* die intestinale Transitgeschwindigkeit zu bestimmen. Deshalb werden nach Gabe hyperosmotischer Lösungen auch nur bei Anwendung dieser Methodik substantiell höhere Transitraten registriert, denn die kompensierende Sekretion von Wasser findet hauptsächlich im Darmlumen statt. Von einigem Nachteil ist freilich, daß zeitliche Schwankungen der intestinalen Flußraten nicht erfaßt werden können. Durch die Aufnahme der *mittleren* Transitraten und die damit verbundene Nivellierung können auftretende Flußraten-Spitzen und pulsatile Flußmuster also nicht erkannt werden. Andererseits verhindert die permanente Abstraktion intestinaler Flüssigkeit bei Gebrauch der Fistel-Chyme-Methode die vollständige Ausbildung eines physiologischen Rückkopplungsmechanismuses. Der gastrointestinale „feed-back“ wird zumindest teilweise inhibiert. Rechnet man die gefundenen Daten für die mittleren duodeno-jejunalen Transitraten (MTR) auf der Basis eines luminalen Durchmessers des Intestinums von 2 bis 2.5 cm in mittlere Flußraten um, so erhält man für die Glucose-Lösungen 20 % Werte von 8.5 bis 13.2 ml/min.. Diese Werte sind damit also durchaus mit denen vergleichbar, die in Anwendung der FC-Methodik gemessen wurden (8.3 ml/min. für den Median, 9.7 ml/min. für den Mittelwert der Flußraten). Nach Administration der nicht-kalorischen Lösungen generiert der methodische Vergleich dagegen ein anderes Bild:

[271] MFR = MTR*3.14 (für einen luminalen Durchmesser von 2 cm), oder MFR = MTR*4.9 (für einen luminalen Durchmesser von 2.5 cm) bei kreiszylindrischer Geometrie.

In Anwendung der FC-Methode sind die mittleren differentiellen Flußraten nach Administration isotoner NaCl-Lösung 0.9 % deutlich größer als die durch Umrechnung der MTR-Daten der DTS-Methode erhaltenen. Das führt zu folgender Erwägung: Die mittleren differentiellen Flußraten repräsentieren gemittelte Werte *differentieller* Flußraten. Durch die Aufnahme solcher Daten fließen auch *kurzzeitig* wirksame Flußraten-Spitzen („Peaks") in die Berechnungen ein. Da aber außerdem im Rahmen dieser Arbeit auch gezeigt wurde, daß die Variabilität intestinaler Flußraten nach Administration kalorischer Lösungen (Glucose) geringer[272] ist als nach Gabe nicht-kalorischer, kommt ein methodisch-systematischer Unterschied bei der Berechnung der Flußraten nach Gabe von NaCl 0.9 % vergleichsweise stärker zur Geltung. Eine Synopse systematischer Unterschiede liefert die folgende Tabelle.

Tab.17.12: Systematische Unterschiede der DTS-Methode und der FC-Methode

DTS-Methode	FC-Methode
• liefert temporal gemittelte Transitraten (MTR)	• Aussagen zu Schwankungen intestinaler Flußraten sind möglich, liefert differentielle Flußraten (MDFR)
• intestinale Transitraten sind von der Magenentleerung weitgehend unberührt	• intestinale Flußraten werden von der Magenentleerung mitbeeinflußt
• gastrointestinaler „feed-back" ist intakt	• gastrointestinaler „feed-back" wird partiell inhibiert
• nur indirekte Rückschlüsse auf die intestinale Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes über dessen Absoption möglich	• direkte Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes im Gastrointestinaltrakt ist möglich
• simultane Bestimmung der Magenentleerung (unabhängig von Transitmessungen möglich)	• keine simultane Bestimmung der Magenentleerung möglich

[272] Die zeitlichen Schwankungen der Flußraten sind geringer, das hydrodynamische System ist in dieser Hinsicht „stabiler".

17.3.9 Nivellierende Hydrodynamik?

Auf der *Ebene der Absorption* von Felodipin konnte der Einfluß der die Lösungsgeschwindigkeit diskriminierenden Hydrodynamik nicht klar und eindeutig nachvollzogen werden. Teleologische Betrachtungen zur Funktion des Gastrointestinaltraktes geben daher auch Anlaß zu einer eher spekulativ-philosophischen Frage: Existiert generell ein nivellierender Einfluß des Gastrointestinaltraktes und seiner Hydrodynamik auf die Auflösung und Absorption oral inkorporierter Substrate? Argumentiert man teleologisch, so müßte man bemerken, daß der Gastrointestinaltrakt der Säugetiere von der Natur zur Nahrungsaufnahme geschaffen wurde und nicht zur Absorption von Arzneistoffen bestimmt war. Die Evolution mußte mit der Bildung des Gastrointestinaltraktes vermutlich ein effizientes Transportsystem zur Aufnahme und möglichst vollständigen Verwertung von Energieträgern und Kosubstraten schaffen. Dabei bedeutete es sicherlich einen Selektionsvorteil[273], wenn dieses System Substrate unterschiedlichster Provenienz und chemischer Zusammensetzung verwerten konnte, diese rasch umzusetzen in der Lage war und zuverlässig auch geringe Mengen an schwer zugänglichen Substanzen wirksam absorbieren konnte. Um diesen Kriterien gerecht zu werden, mußte ein Transport-, Digestions- und Absorptionssystem geschaffen werden, das Unterschiede der erwähnten “input”-Variablen überdecken, nivellieren konnte. Eine intestinale Hydrodynamik, die sich leicht durch Aufnahme unterschiedlicher Nahrung modulieren ließe, konnte auch leicht zur Ursache einer Malabsorption werden. Dies aber hätte sich der Organismus unter Selektionsdruck und möglicherweise bei geringem Nahrungsangebot nicht leisten können. Unter diesem Gesichtspunkt mag man der gastrointestinalen Hydrodynamik unter physiologischen Zuständen eine die Absorption diskriminierende Funktion generell nicht zugestehen.

[273] Gut adaptierte Omnivoren haben gegenüber den Spezialisten auf lange Sicht meist einige Vorteile, denn Zeiten großen Nahrungsangebots und Zeiten geringen Nahrungsangebots können sich abwechseln, Nahrungsquellen (Pflanzen, Tiere) und Zusammensetzungen (Eiweiß, KH, Fette, Ballaststoffe, Wassergehalt) können variieren und die Zeit zur Nahrungsaufnahme ist begrenzt (Beutekonkurrenz bei Raubtieren, vgl. Freßverhalten von Hunden und Wölfen).

17.4 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

1. Die Zeitdauer zur vollständigen Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) von 200 ml an oral administrierter wäßriger Glucose-Lösung 20 % war nach szintigraphischer Bestimmung signifikant länger (287 min.) als nach Verabreichung derselben Menge an NaCl-Lösung 0.9 % (97 min.). Nach Gabe von 200 ml Glucose-Lösung 5 %. wurden indes 162 min. benötigt. Dies entsprach der Zeitdauer zur vollständigen Magenentleerung von 500 ml an NaCl-Lösung 0.9 % (159 min.). Die Zeitdauer zur vollständigen Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) war vom verabreichten Volumen und vom kalorischen Gehalt abhängig.
2. Die mittlere duodeno-jejunale Transitrate (MTR) war nach oraler Gabe von 200 ml hypertoner wäßriger Glucose-Lösung 20 % mit 2.7 cm/min. signifikant beschleunigt. Dies galt im Vergleich zur Gabe derselben Menge an NaCl-Lösung 0.9 % mit 1.1 cm/min., nach Gabe von Glucose-Lösung 5 % (1.0 cm/min.) oder im Vergleich zur Verabreichung von 500 ml an NaCl-Lösung 0.9 % (1.0 cm/min.). Dieser Befund legt als Ursache des beschleunigten Transits einen erhöhten osmotischen Druck im Lumen der untersuchten Segmente nahe.
3. Die empirisch ermittelten duodeno-jejunalen Transitraten (MTR) waren von der Magenentleerung unabhängig. Die Datenpopulationen von MTR und $GE_{>95\%}$ korrelierten nicht. Die bestimmten duodeno-jejunalen Transitraten (MTR) repräsentieren temporale und lokale Mittelwerte, integrieren also auch pylorusdistale Segmente.
4. Die hydrodynamischen Parameter MTR und $GE_{>95\%}$ korrelierten nicht mit den charakteristischen diskreten Kennzahlen (AUC_{24}, AUC_7, Cmax, Tmax) der Absorption von oral koadministriertem Felodipin. Dennoch schien die Inkorporation suspendierten Felodipins in 20 %-ige Glucose-Lösung auf die Plasmaspiegel des Arzneistoffes einen „prolongierenden” Effekt auszuüben. Cmax trat zu einem späteren Zeitpunkt (Tmax) auf, die Plasma-Profile waren „verbreitert”. Auch lieferten AUC_{24} und AUC_7 größere Werte nach Verabreichung des Felodipins in Glucose-Lösung 20 %. Dies reflektiert möglicherweise den Einfluß verzögerter Magenentleerung (durch gleichmäßigere Freigabe des Felodipins aus dem Magen und längere Exposition an die absorptiven Stellen des

oberen Intestinaltraktes). Denkbar wäre aber auch, daß ein Teil des Felodipins in partikulärer Form aufgenommen wurde. Dies könnte das Ausmaß der Absorption insgesamt gesteigert und zu höheren AUC-Werten geführt haben. Desweiteren könnte infolge der substantiell über längere Zeit und über 76 cm gesteigerten Transitraten auch die mittlere relative Anströmgeschwindigkeit an die Felodipin-Partikel erhöht worden sein.

5. Nach den bisherigen Erfahrungen werden für weitere Untersuchungen zum Einfluß intestinaler Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit hydrodynamisch sensiblere Partikel einer mittleren Größe von 30 bis 70 µm empfohlen.

18 Exkurs: Konvektive Diffusion, pulsatiler Fluß und Erosion

18.1 Zeitlich variable Flußraten

Bislang wurde der Einfluß der Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) von Arzneistoffen vor dem Hintergrund grenzschichttheoretischer Betrachtungen untersucht. Die Theorie der konvektiven Diffusion behandelt dabei Vorgänge, die an der Grenzfläche eines Feststoffes[274] (Arzneistoff-Partikel) und einer Flüssigkeit (LSG-Medium) unter gleichförmigen hydrodynamischen Bedingungen stattfinden. In-vivo können jedoch auch zeitliche Schwankungen der Flußraten auftreten, so z.B. bei der Magenentleerung von Flüssigkeiten. Treacy et al. (1990) führten beispielsweise an Schweinen manometrische und szintigraphische[275] Untersuchungen zur Steuerung der Magenentleerung von Glucose-Lösungen (5 %, 1000 ml) durch. Die Flußrate bei der Entleerung der Fluide aus dem Magen betrug im Mittel 57 ml/min.. Dabei war eine Spanne der Werte von 14 bis 240 ml/min. zu beobachten. Diese Flußmuster waren pulsatiler Natur und für die Entleerung von 52 % des insgesamt verabreichten Volumens verantwortlich. Die Untersuchungen zur gastrointestinalen Hydrodynamik an fistulierten Labradoren (Fistel-Chyme-Methode) bestätigten die Variabilität luminaler Flußraten im oberen Intestinum. Angesichts solcher Tatsachen ist auch zu erwarten, daß die LSG eines Arzneistoffes infolge dieser temporalen Schwankungen der Flußraten im hydrodynamischen System variiert. Eine zeitlich variable Flußrate („pulsatiler Fluß“) dürfte unter vergleichbaren „mittleren“ Flußraten ceteris paribus zu einer gesteigerten LSG führen.

18.2 Erosion

Insbesondere bei Betrachtungen zum Einfluß *gastrointestinaler* Hydrodynamik auf die LSG von Arzneistoffen, die in Form von oralen Arznei*mitteln* appliziert werden, müssen daher weitere Faktoren in Erwägung gezogen werden. Zum Auftreten der

---

[274] oder eines Gases, vgl. die Darlegungen zur „Sauerstoff-Dissolution-Methode“.

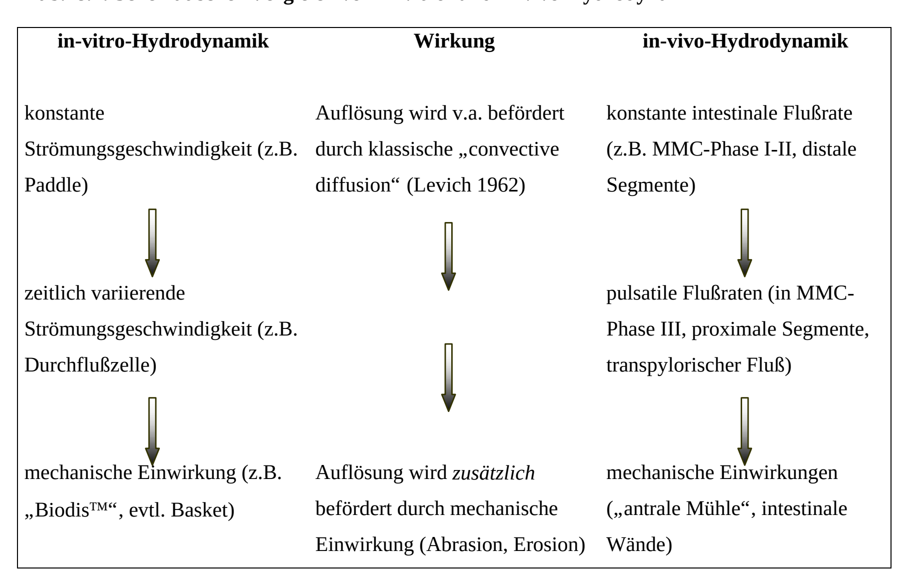
[275] 113-m-Indium-DTPA, 100 µCi.

erwähnten Schwankungen intestinaler Flußraten[276] gesellt sich die Erosion der Arzneiform oder ihrer Teile. Bruchstücke oder Agglomerate derselben stellen im Gastrointestinaltrakt vergleichsweise „große“ Solvendum-Einheiten dar. Daher sind sie dem mechanischen Einfluß der gastrischen (sog. „antrale Mühle“), aber auch der intestinalen Wände exponiert. Je größer die fraglichen Solvendum-Einheiten sind, desto sensibler reagieren sie - zusätzlich zur Wirkung der Fluidströmung - auf mechanische Einflüsse der die Lumina begrenzenden intestinalen Wände. Sie sind zudem auch empfindlicher gegen interpartikuläre Abrasion. Zusätzlich zur eigentlichen „Hydro-Dynamik“ wirken in-vivo daher vermutlich stark erodierende Kräfte auf Solvendum-Partikel. Diese können zu einer Erhöhung der apparenten LSG aus Arzneiformen führen. Um sie *sprachlich*[277] von der Wirkung der intestinalen Fluidströmung zu differenzieren, werden sie mit dem Begriff der „(erodierenden) in-vivo-Agitation“ belegt. Deren Resultat ist Erosion. Damit steht zur Beschreibung der Hydrodynamik des Gastrointestinaltraktes ein dichotomes Begriffspaar zur Verfügung: 1. Die (erodierende) in-vivo-Agitation, für rein mechanische Wirkungen des Gastrointestinaltraktes. 2. Die intestinale Flußrate, die, vor allem wenn sie pulsatil in Erscheinung tritt, durch Abrasion ebenfalls teilweise einen mechanischen Beitrag zur Auflösung einer Arzneiform leisten kann. Ist sie jedoch gleichförmig und laminar, dann ist sie für die Auflösung nach der klassischen „convective diffusion theory“ verantwortlich. Diesem Begriffspaar korreliert in-vitro einerseits die Bezeichnung „(mechanische) in-vitro-Agitation“ wie sie etwa in Biodis™-Geräten oder als mechanische Abrasion in Basket-Apparaturen auftreten kann und andererseits die „Strömungs- oder Fluidgeschwindigkeit“ des LSG-Mediums. Letztere kann wiederum konstant (Paddle) oder zeitlich variabel sein (möglich bei der Durchflußzellen-Apparatur). Der schematische Vergleich mag diese Differenzierung und die damit verbundenen „hydrodynamischen Übergänge“ illustrieren (Tab. 18.1).

[276] vgl. auch die Befunde zur FC-Methode

[277] Tatsächlich läßt sich die Wirkung mechanischer Beanspruchung selbstverständlich nicht von den Strömungs-Effekten der Flußrate isolieren.

Tab.18.1: Schematischer Vergleich von in-vitro- und in-vivo-Hydrodynamik



in-vitro-Hydrodynamik	Wirkung	in-vivo-Hydrodynamik
konstante Strömungsgeschwindigkeit (z.B. Paddle)	Auflösung wird v.a. befördert durch klassische „convective diffusion“ (Levich 1962)	konstante intestinale Flußrate (z.B. MMC-Phase I-II, distale Segmente)
↓	↓	↓
zeitlich variierende Strömungsgeschwindigkeit (z.B. Durchflußzelle)		pulsatile Flußraten (in MMC-Phase III, proximale Segmente, transpylorischer Fluß)
↓	↓	↓
mechanische Einwirkung (z.B. „Biodis™“, evtl. Basket)	Auflösung wird *zusätzlich* befördert durch mechanische Einwirkung (Abrasion, Erosion)	mechanische Einwirkungen („antrale Mühle“, intestinale Wände)

18.3 Arzneiformen mit gesteuerter Freisetzung

Den hier gebrauchten Begriffspaaren der „mechanischen in-vitro-Agitation/Fluidgeschwindigkeit (in-vitro)“ und der „erodierenden in-vivo-Agitation/intestinale Flußrate (in-vivo)“ kommt bei Verwendung von Arzneiformen mit gesteuerter Freisetzung[278] besondere Bedeutung zu. Hier erfolgt die Kontrolle der Freisetzung und damit der apparenten Lösungsgeschwindigkeit oftmals über eine Hülle der Arzneiform (Film) oder über eine Hydrokolloid-Matrix (Lindner et al. 1995). Deren Unversehrtheit oder vielmehr deren *kontrollierte* Degradation ist unabdingbare Voraussetzung für den Erfolg der Steuerung von Freisetzung und LSG des Arzneistoffes im Gastrointestinaltrakt. Eine Differenzierung von (intestinaler) Flußrate einerseits und erodierender Agitation andererseits wird durch die einschlägige Literatur gerechtfertigt. So wurde beispielsweise ein klarer Zusammenhang von Arzneistoff-Absorption und erodierender Wirkung der Agitation des

[278] „extended-, controlled- oder sustained release“

Gastrointestinaltraktes für Felodipin ER-Tabletten nachgewiesen (Abrahamsson et al. 1993). Kamba et al. (1996) bestimmten an 9 Probanden die Größenordnung der agitativen Kräfte, die im humanen Gastrointestinaltrakt für diese erodierende Wirkung verantwortlich zeichnen. Sie fanden für den Bereich des Magens in allen Fällen, daß Kräfte wirkten, die 150 g (1471.5 N) überschritten. Im oberen Intestinum wurden diese „destructive forces" bei allen Probanden auf mehr als 77 g (755 N) gemessen. Damit erreichte die intestinale „(in-vivo-) Agitation" immerhin noch 50 % der Kraftwirkung der sog. „antralen Mühle", wenngleich der Mechanismus der Erosion aufgrund der anatomischen und physiologischen Unterschiede nicht derselbe sein dürfte wie im Antrum. Die erodierende Wirkung der Agitation des Gastrointestinaltraktes ist auch nicht in allen Segmenten dieselbe (Ödman et al. 1997). In den distal gelegenen Segmenten des Intestinums war die Erosion von hydrophilen Felodipin-Matrix-Tabletten beispielsweise weniger ausgeprägt (Abrahamsson et al. 1993). Solche Untersuchungen werden aber dadurch erschwert, daß selbst Arzneiformen desselben Bautyps unterschiedlich sensitiv auf die erodierende Wirkung der Agitation des Gastrointestinaltraktes reagieren können (z.B. hydrophile Matrix-ER-Tabletten bei Roos et al. 1997).

18.3.1 Erodierende und gleichförmige Flußrate in-vitro

Bei geringem Füllungsgrad der LSG-Gefäße (500 ml oder weniger) und hohem Hilfsstoffanteil der Arzneiformulierung (Tablette, Kapsel) wäre auch in-vitro eine gesteigerte LSG durch Abrasion interagierender Feststoffpartikel denkbar. Die gegenseitige Reibung von Pellets könnte deren Erosion beschleunigen und die LSG der Arzneistoffe erhöhen. Aoki et al. (1993) führten LSG-Experimente an Tabletten mit modifizierter Freisetzung[279] in Medienvolumina von 250 und 500 ml mit der Paddle-Apparatur durch. Den Medien waren unterschiedliche Mengen an kleinen Glaskugeln beigegeben. Die im Gefäß auftretenden Kollisionskräfte wurden manometrisch registriert. Die Freisetzung des Arzneistoffes korrelierte dabei streng mit den im Gefäß auftretenden Kollisionskräften. Diese wiederum waren im Mittel

[279] Die Matrizen der Tabletten bestanden zu 80 % aus Hydroxypropylcellulose und zu 20 % aus Ethylcellulose. Als Modellarzneistoff wurde Phenylpropanolamin-Hydrochlorid verwendet.

umso stärker, je mehr Glaskugeln sich im Gefäß befanden oder je weniger Medium bei gegebener Anzahl an Kugeln verwendet wurde. Erhöhte man nun ceteris paribus die Rotationsrate des Paddles, so war die Freisetzung nicht merklich gesteigert. Die Erosion war also der Wirkung der konvektiven Diffusion (der gleichförmigen Flußrate) im Fall dieser Hydrogel-Matrix-Tabletten überlagert. Mit 2500 Glaskugeln in 250 ml Medium korrelierte die in-vitro-Freisetzung bei nur 25 rpm in der Paddle-Apparatur im präprandialen Zustand mit der entsprechenden in-vivo-Freisetzung aus Hydrogel-Matrix-Tabletten beim Hund (Aoki et al. 1993, dort weitere Referenzen).

18.3.2 Erodierende und gleichförmige Flußrate in-vivo

Aoyagi et al. (1982a, 1982b) führten LSG-Studien mit Zubereitungen des schwer wasserlöslichen Griseofulvins[280] in-vitro und am Menschen durch. Die Autoren kamen zum Ergebnis, daß stark desaggregierende Kräfte auf die Solvendum-Partikel und Partikelaggregate des schwer wasserlöslichen Griseofulvins in-vivo wirken müßten. Für diese Kräfte machten sie nicht die Flußraten der die Solvendum-Partikel umgebenden Auflösungsmedien, sondern „mechanical forces“ verantwortlich. Damit ist eine Unterscheidung getroffen zwischen erodierender (mechanischer) Agitation einerseits und der Fließgeschwindigkeit von Auflösungsmedien andererseits. Die Autoren fanden, daß sich Tabletten mit schwer wasserlöslichen Arzneistoffen gegen eine Steigerung der Flußrate als weitgehend unempfindlich erweisen können und dennoch sensibel auf eine gesteigerte mechanische Beanspruchung (Abrasion) mit einer Erhöhung der LSG reagieren. Katori et al. (1995, 1996) führten Untersuchungen zur LSG von Acetaminophen aus direktverpressten „controlled release“-Tabletten (8*3 mm) an Mensch, „Beagle“ und in-vitro aus. Auch diese Autoren machten mechanische Kräfte für einen Gutteil der Auflösung verantwortlich. Sie fanden, daß eine HPMC-haltige Formulierung in der Paddle-Apparatur unter 10 bis 50 rpm eine Auflösungscharakteristik zeigte wie sie in-vivo am Menschen zu beobachten war. Für eine nicht-HPMC-haltige Formulierung wurde eine solche Korrelation bei 100 rpm konstatiert. Die erodierenden Kräfte der gastrointestinalen Agitation in Beagle-Hunden

[280] Die Löslichkeit von Griseofulvin betrug in Wasser von 37°C 31.8 µg/ml und wurde durch ein Puffersystem (pH=7.2) kaum verändert. Die Löslichkeit hierin betrug 32.2 µg/ml.

war den Autoren zufolge deutlich ausgeprägter als dieselben Kräfte im Menschen. Sie entsprachen einer Rotationsrate in der Paddle-Apparatur von 100 rpm. Die erodierenden Kräfte der gastrointestinalen Agitation im Menschen seien dagegen einer Rotationsrate in der Paddle-Apparatur von 10 rpm äquivalent. Angesichts weiterer Arbeiten zu diesem Thema scheint diese Korrelation jedoch fraglich.

18.3.3 In-vitro-in-vivo-Korrelation erodierender Kräfte

Sako et al. (1996) versuchten, die Wirkung erodierender Kräfte der gastrointestinalen Agitation vom Einfluß der Wirkung konstanter Flußraten zu isolieren. Hierzu administrierten sie zwei Arten unterschiedlich sensitiver Acetaminophen-Zubereitungen. Die gegen Erosion unempfindlichen Acetaminophen-Tabletten zeigten nach Dekonvolution bei Hunden eine Freisetzungscharakteristik, die der in der Paddle-Apparatur[281] unter Rotationsraten von 25 bis 50 rpm entsprach. Die in-vivo-LSG der erosionssensiblen Acetaminophen-Tabletten auf der Basis einer HPMC-Matrix entsprach nach Dekonvolution jedoch Rotationsraten von mehr als 100 rpm in der Paddle-Apparatur. Innerhalb der ersten zwei Stunden nach Verabreichung an die Hunde wurde sogar eine Übereinstimmung der Lösungsgeschwindigkeit mit beinahe 200 rpm der Paddle-Apparatur gefunden. Abrahamsson (1997, Abrahamsson et al., paper V) verabreichte hydrophile Matrix-Tabletten[282] an acht Probanden. Die Formulierungen enthielten 4 Mbq Cr-51. Dies gestattete, den gastrointestinalen Transit und die Erosion der Matrix gamma-szintigraphisch zu verfolgen. Die Autoren untersuchten dann die Erosionsrate gleichartiger Tabletten in einer Paddle-Apparatur[283]. Die beste Korrelation der in-vivo-Erosionsraten mit denen in-vitro fanden sie für die Paddle-Apparatur unter einer Rotationsrate von 140 rpm. Shameem et al. (1995) erkannten bei einer ähnlich gelagerten Untersuchung einen Zusammenhang der in-vivo-Erosionsraten mit den entsprechenden in-vitro-

---

[281] 500 ml Medium. Die Löslichkeit von Acetaminophen (pKa=9.5) ist vergleichsweise hoch und beträgt im Bereich von pH 1 bis 7 15000 µg/ml.

[282] Die Matrix der beiden bikonvexen Modell-Tabletten (10 mm) bestand etwa zu 50 % aus HPMC von 50 cps (Tabl. A) oder 10000 cps (Tabl. B).

[283] „stationary basket“ mit 900 ml 0.005M Phosphatpuffer pH 6.5 bei 37°C.

Erosionsraten in der Paddle-Apparatur unter dem Einfluß von 10 rpm (entsprach der *geringsten* Erosionsrate in-vivo) und in der Basket-Apparatur unter dem Einfluß von 150 rpm (entsprach der *höchsten* Erosionsrate in-vivo). Dabei beobachteten die Autoren eine enorme interindividuelle Variabilität der mechanischen Wirkung und der erodierenden Kräfte gastrointestinaler Agitation. Sie folgerten, daß sich die verwendeten Apparaturen in ihren „mechanical destructive forces" unterschieden. Ferner stellten sie fest, daß „dissolution is affected by two main physical factors, hydrodynamic flow and mechanical destructive forces" (Shameem et al. 1995, p. 1051)[284]. Eine Unterscheidung erodierender (mechanischer) Kräfte gastrointestinaler Agitation einerseits und der Wirkung intestinaler Flußraten auf die Lösungsgeschwindigkeit andererseits scheint also sinnvoll. Der finale Effekt des einen oder des anderen auf die Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes in-vivo ist auf die spezifische Interaktion mit unterschiedlichen Arzneistoff-Präparationen und galenischen Formulierungen[285] angewiesen.

Fazit: Eine Synopse der einschlägigen Literatur führt zur Feststellung, daß offenbar eine starke interindividuelle Variabilität der mechanischen Wirkung erodierender Kräfte des Gastrointestinaltrakts vorliegt. Die Erosionswirkungen sind abhängig von der verwendeten Formulierung: Hydrophile Matrixtabletten mit schwer wasserlöslichen Arzneistoffen (erosionskontrollierte Freigabe und Lösungsgeschwindigkeit) reagieren erosionssensibel. Hier scheinen mehr als 140 rpm in der Paddle-Apparatur die notwendige Agitation zur Übereinstimmung mit der entsprechenden in-vivo-Erosion zu erzeugen. Leicht wasserlösliche Arzneistoffe in desintegrierenden Tabletten scheinen hingegen nicht erosionssensibel zu sein.

[284] Auch Krämer berichtete (1996) von einer guten Übereinstimmung von Ergebnissen aus klinischen Studien und in-vitro-Freisetzungsprüfungen mit der Paddle-Apparatur bei 150 rpm. Er wies jedoch darauf hin, daß Ausmaß und Wirkungen der gastrointestinalen Agitation im Detail noch unerkannt seien.

[285] Man gewinnt außerdem den Eindruck, daß größere Solvendum-Einheiten in einer aufsteigenden Reihe vom Arzneistoff-Partikel über Arzneistoff-Pellets zu entsprechenden Tabletten *ceteris paribus* erosionssensibler sind.

18.4 Gastrointestinaltrakt und Auflösungs-Apparaturen

Es existieren gravierende Unterschiede bei der Auflösung von Arzneistoffen im Gastrointestinaltrakt einerseits und in einer kompendialen Auflösungs-Apparatur andererseits. In-vivo sind Arzneistoffe und Arzneiformen zumindest kurzfristig großen differentiellen Flußraten ausgesetzt[286]. Die intestinalen Flüssigkeiten können sich in pulsatilen Flußmustern bewegen. Arzneistoffe und Arzneiformen unterliegen außerdem den mechanischen Einwirkungen der gastrischen („antrale Mühle“), aber auch der intestinalen Wände. Demgegenüber erzeugen die kompendialen Auflösungsgeräte (Paddle, Basket) in der Regel nur zeitlich konstante Flußraten und ein zeitlich invariantes Flußmuster[287], meist ohne nennenswerte mechanische Beanspruchung der Arzneiformen[288]. Die gastrointestinale Hydrodynamik variiert dagegen im Verlauf der Auflösung temporal und lokal. Es können Schwankungen der Flußraten auftreten. Ebenso kann - wie am Beispiel vorliegender Studie gezeigt wurde - die intestinale Sättigungslöslichkeit (C_s) zeitlichen Schwankungen unterliegen. Ein Arzneistoff ist in-vivo außerdem mehreren Kompartimenten mit unterschiedlichen pH-Werten ausgesetzt. Das Auflösungs-Volumen, also die Menge an LSG-Medium, ist im Gastrointestinaltrakt ebenfalls nicht konstant. Man denke hierbei nur an Sekretion und Absorption intestinaler Flüssigkeit. Schließlich können infolgedessen auch der Diffusionskoeffizient und die Viskosität variieren.

Fazit: Die gebräuchlichen Geräte simulieren die in-vivo herrschende Auflösungs-Situation nur sehr unvollkommen. Gravierende Diskrepanzen stehen gegenwärtig der Abbildung gastrointestinaler Gegebenheiten bei der Auflösung von Arzneistoffen und -formen in-vitro entgegen.

[286] vgl. mit den Ergebnissen der FC-Methode.

[287] Ausnahme: Durchflußzelle, betrieben mit temporal variiernder Flußrate.

[288] Ausnahme: Biodis™-Apparatur. Diese eignet sich scheinbar unter den hier beschriebenen Kautelen am ehesten für die Prüfung erosionssensibler Matrix-Tabletten.

Kapitel VII

Schlußbetrachtung, Zusammenfassung und Ausblick

19 Schlußbetrachtung

In der Pharmazie spielen Lösungsgeschwindigkeits-Tests bei der Qualitätssicherung und der Standardisierung von Arzneimitteln schon seit geraumer Zeit eine wichtige Rolle. Bei der Entwicklung neuer Arzneimittel zur oralen Applikation werden darüber hinaus verstärkte Anstrengungen unternommen, das Absorptionsverhalten der oftmals schwer wasserlöslichen Arzneistoffe durch Anwendung geeigneter in-vitro-Verfahren zu prognostizieren. Der Hydrodynamik der betreffenden Auflösungssysteme kommt dabei große Bedeutung zu. Bislang jedoch war die Hydrodynamik der hierfür verfügbaren Lösungsgeschwindigkeits-Testgeräte nur unzureichend charakterisiert. Auf der anderen Seite schien auch das Verständnis der gastrointestinalen Hydrodynamik lückenhaft. Die Charakterisierung der apparativen Hydrodynamik einerseits und die Aufklärung der gastrointestinalen Hydrodynamik andererseits waren gleichermaßen Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Folgende Gesichtspunkte wurden dabei beleuchtet:

- Die Hydrodynamik kompendialer Testapparaturen, namentlich der Paddle- und der Basket-Apparatur, wurde arzneistoffunabhängig charakterisiert. Hierzu gelangte die „Ultraschall-Puls-Echo-Methode“, ein Doppler-Meßverfahren, erstmals in pharmazeutischen Gebrauch.
- Der Einfluß der Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen konnte an zwei Beispielen, der Auflösung von Luftsauerstoff und der Auflösung von Felodipin, verdeutlicht werden.
- Zwei Verfahren dienten der Aufklärung gastrointestinaler Hydrodynamik von Hunden: Zur Untersuchung der Magenentleerung und des Transits von Flüssigkeiten konnte mit der „DTS-Methode“ ein szintigraphisches Verfahren eingesetzt werden. Die „Fistel-Chyme-Methode“, ein Aspirationsverfahren, wurde zur Bestimmung gastrointestinaler Flußraten herangezogen.

Der Frage nach dem Zusammenhang von Korngröße und Hydrodynamik wurde am Beispiel der korngrößenabhängigen Lösungsgeschwindigkeit zweier Felodipin-Partikelkollektive nachgegangen. Dabei wurde auch eine Einrichtung zur manuellen, reproduzierbaren und mit Rücksicht auf die Hydrodynamik „minimal-invasiven“

Abnahme von Proben bei Lösungsgeschwindigkeits-Tests („Probennahme-Winkel“) vorgestellt. Die maßgeblichen physikochemischen Eigenschaften der für die Studien verwendeten Modellarzneistoffe wurden näher charakterisiert. Hierzu zählten beispielsweise die Korngrößenverteilung, die Sättigungslöslichkeit, die spezifische Oberfläche, die Benetzbarkeit und die Morphologie der eingesetzten Arzneistoffpartikel. Zur Durchführung von Auflösungs-Experimenten mit Luftsauerstoff wurden im Vorfeld verschiedene Entgasungs-Methoden für Lösungsgeschwindigkeits-Medien evaluiert. Die Untersuchung des Einflusses der Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe konnte auf der Grundlage einer erweiterten und auf die Paddle-Apparatur adaptierten „Theorie der konvektiven Diffusion“ von Veniamin G. Levich vollzogen werden. Dieses sog. „Kombinations-Modell“ fußt auf dem Konzept der hydrodynamischen Diffusions- oder Reibungsgrenzschicht von Ludwig Prandtl. Es gelang, die Validität des Modells durch Lösungsgeschwindigkeits-Experimente mit Luftsauerstoff und Felodipin zu überprüfen. Überdies konnten auf der Grundlage einschlägiger Originalliteratur synoptisch die verfügbaren Angaben zur Hydrodynamik und zur Lösungsgeschwindigkeit in-vivo und in-vitro ausgewertet werden. In Form eines Exkurses fanden auch Betrachtungen zur erodierenden Wirkung zeitlich variabler Flußraten Eingang in die vorliegende Abhandlung. Die Darlegungen zur Problematik der gesteigerten oberflächenspezifischen Lösungsgeschwindigkeit von Mikropartikeln führten zu einem eigenen Lösungsvorschlag für das „Mikropartikel-Problem“.

20 Zusammenfassung

20.1 Hydrodynamik kompendialer Auflösungs-Apparaturen

Die Untersuchung der Hydrodynamik kompendialer Auflösungs-Apparaturen erwies sich als vielschichtiges Unterfangen. In dessen Kontext sind folgende Resultate festzuhalten:

20.1.1 Ultraschall-Puls-Echo-Methode

1. Die Strömungsgeschwindigkeiten in den Auflösungs-Gefäßen von Paddle- und Basket-Apparatur korrelierten linear mit den Rotationsraten der Rührwerkzeuge. Dadurch ist es nun künftig möglich, die *tatsächliche* Strömungsgeschwindigkeit der Auflöse-Medien während eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests unter beliebigen Rotationsraten zu ermitteln. Die Kenntnis dieser Strömungsgeschwindigkeiten wiederum gestattet, im Zusammenhang mit den Darlegungen zum Konzept der konvektiven Diffusion und dem „Kombinations-Modell“, eine theoretische Behandlung der Auflösung von Arzneistoffen in kompendialen Lösungsgeschwindigkeits-Apparaturen. Die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) von Arzneistoffen ist damit unter bestimmten Voraussetzungen prognostizierbar.
2. Im Hinblick auf die erzeugte *Rotations*-Strömung unterschieden sich die Paddle- und die Basket-Apparatur bei identischen Rotationsraten der Rührwerke in signifikanter Weise. In der Basket-Apparatur wurden bei einem Füllungsgrad von 900 ml aus den lateralen Meßpositionen in Abhängigkeit von den Rotationsraten des Rührwerkes Strömungsgeschwindigkeiten von etwa 0.3 bis 5 cm/s erzielt. In der Paddle-Apparatur gelang es ceteris paribus Fluidgeschwindigkeiten von etwa 1.8 bis 37 cm/s nachzuweisen. Bei einem geringeren Füllungsgrad der Lösungsgeschwindigkeits-Gefäße (500 ml) konnten unter sonst gleichen Bedingungen signifikant größere Strömungsgeschwindigkeiten gemessen werden.
3. Die vertikalen Strömungsgeschwindigkeiten in den LSG-Gefäßen betrugen nur einen Bruchteil der Beträge der Rotations-Strömung. In der Nähe der Gefäßwände

herrschte eine Strömungsumkehr. Das Fluid stieg als „Kriechströmung“ entlang der Gefäßwand aufwärts. Dies galt für die Paddle- und die Basket-Apparatur gleichermaßen.

20.1.2 Korngrößenabhängige Lösungsgeschwindigkeit von Felodipin

1. Kristalline Felodipin-Partikel reagierten empfindlicher auf Veränderungen der Hydrodynamik des Auflösungssystems als mikronisiertes Material derselben chemischen Spezies. Die Partikeleigenschaften der aufzulösenden Arzneistoffe sind integraler Bestandteil der charakteristischen Größen eines hydrodynamischen Systems.
2. Die oberflächenspezifische Lösungsgeschwindigkeit des mikronisierten Felodipin-Pulvers war etwa zehnmal kleiner als die des grob-kristallinen. Die Lösungsgeschwindigkeiten standen nicht im gleichen Größenverhältnis wie die spezifischen Oberflächen von mikronisiertem und grob-kristallinem Felodipin. Verantwortlich hierfür waren sowohl die Ausbildung von Partikelagglomeraten beim mikronisierten Felodipin als auch ein turbulenter Massentransfer-Mechanismus an den Oberflächen der grob-kristallinen Felodipin-Partikel.

20.1.3 Sauerstoff-Dissolution-Methode

1. Luftsauerstoff wurde erstmals als Vektor hydrodynamischer Untersuchungen eingesetzt. Mit diesem Verfahren konnten die hydrodynamischen Unterschiede zwischen der Paddle- und der Basket-Apparatur bei Durchführung von Lösungsgeschwindigkeits-Tests unter verschiedenen Rotationsraten demonstriert werden. Die Hydrodynamik der Basket-Apparatur war dabei deutlich schwächer ausgeprägt als die der Paddle-Apparatur. Dies konnte *unmittelbar* gefolgert werden, da keine weiteren für die Hydrodynamik relevanten Unterschiede (differierende Partikelverteilungen, unbekannte spezifische Oberflächen etc.) zu berücksichtigen waren. Im oberen Bereich der Auflösungs-Gefäße korrespondierte die hydrodynamische Situation unter 25 rpm in der Paddle-Apparatur etwa einer Hydrodynamik von 100 bis 125 rpm in der Basket-Apparatur.

2. Das gasförmige Solvendum „Luftsauerstoff“ und das solide Solvendum „Felodipin“ erfuhren in derselben Auflösungs-Apparatur (Paddle-Apparatur) auch annähernd dieselbe Hydrodynamik. Die Hydrodynamik diskriminierte nicht die unterschiedlichen Aggregatszustände der zur Auflösung gelangenden Arzneistoffe.
3. Die unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm in der Paddle-Apparatur erzielten Reynolds-Zahlen (Re) der Strömungen rotierender Medien überspannten einen Bereich von Re=2292 bis Re=31025. Die entsprechenden Reynolds-Zahlen der Basket-Apparatur lagen in Größenordnungen von Re=231 bis Re=4541. Die auftretenden Reynolds-Zahlen hängen u.a. vom Füllungsgrad der verwendeten Gefäße ab. Sie legen nahe, daß die Strömungsverhältnisse in den LSG-Apparaturen sowohl laminare als auch turbulente Zustände erreichen können.
4. Sowohl für die Paddle- als auch für die Basket-Apparatur konnte die Lösungsgeschwindigkeit bei Auflösungs-Tests mit Luftsauerstoff unter verschiedenen hydrodynamischen Zuständen etwa mit einer Abweichung von 20 bis 30 % a priori errechnet werden. In Anbetracht der zahlreichen Postulate stellt dies eine sehr gute Übereinstimmung von Experiment und Prognose dar.

20.2 Gastrointestinale Hydrodynamik

Die komplexen Experimente zur gastrointestinalen Hydrodynamik in Labradoren führten zu folgenden Kernaussagen:

20.2.1 Fistel-Chyme-Methode

1. In einem duodeno-jejunalen Segment einer Länge von etwa 76 cm bewirkten 200 ml oral administrierter Glucose-Lösung 20 % und dieselbe Menge an NaCl-Lösung 0.9 % signifikant unterschiedliche Flußraten-Profile. Es gelang, die intestinale Hydrodynamik mit diesen Matrizen zu modulieren.
2. Die differentiellen gastrointestinalen Flußraten erreichten nach Administration von 200 ml Glucose 20 % kurzzeitig Spitzenwerte von 20 bis 60 ml/min.. Der Median dieser gastrointestinalen Flußraten-Mediane betrug 8.3 ml/min.. Die entsprechenden Flußraten nach Administration von 200 ml NaCl 0.9 % erreichten

dagegen kurzfristig Spitzenwerte von über 100 ml/min.. Der Median der gastrointestinalen Flußraten-Mediane betrug hier 35.0 ml/min..

3. Nach oraler Verabreichung von Glucose-Lösung 20 % sezernierten Duodenum und Jejunum Flüssigkeit, um den hypertonen Zustand im Lumen zu kompensieren. Die Osmolalität des intestinalen Fluides sank in einem klar erkennbaren Trend von stark hypertonen Werten um 1000 mOsm. auf physiologische Größenordnungen um 350 mOsm.. Dieser Prozeß dauerte mindestens 40 min..
4. Die Sättigungslöslichkeit von Felodipin im intestinalen Fluid unterlag enormen zeitlichen Schwankungen. Sie war damit in einem unerwarteten Ausmaße variabel.
5. Trotz der geringeren differentiellen Flußraten nach Gabe der Glucose-Lösungen war die intestinale Lösungsgeschwindigkeit mikronisierten Felodipins deutlich größer als nach Verabreichung der isotonen Lösungen. Dies stand jedoch nicht wie erwartet mit der unterschiedlichen Sättigungslöslichkeit des Felodipins im intestinalen Fluid in Zusammenhang. Vielmehr korrelierte die final gelöste, aber noch nicht absorbierte, Menge an Felodipin mit dem kumulativ wiedergefundenen Volumen intestinal aspirierten Fluides.

20.2.2 Digitrapper-Tc-Szintigraphie-Methode

1. Die Zeitspanne zur vollständigen Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) war vom verabreichten Volumen und vom kalorischen Gehalt der Lösungen abhängig. Die Zeitspanne zur vollständigen Magenentleerung von 200 ml oral administrierter wäßriger Glucose-Lösung 20 % war signifikant größer (287 min.) als nach Verabreichung derselben Menge an NaCl-Lösung 0.9 % (97 min.). Nach Gabe von 200 ml Glucose-Lösung 5 % wurden indes 162 min. benötigt. Dies entsprach der Zeitspanne zur vollständigen Magenentleerung von 500 ml an NaCl-Lösung 0.9 % (159 min.).
2. Die mittlere *duodeno-jejunale* Transitrate (MTR) war nach oraler Gabe von 200 ml hypertoner wäßriger Glucose-Lösung 20 % mit 2.7 cm/min. signifikant beschleunigt. Dies galt im Vergleich zur Gabe derselben Menge an NaCl-Lösung 0.9 % mit 1.1 cm/min., nach Gabe von Glucose-Lösung 5 % (1 cm/min.) oder im Vergleich zur Verabreichung von 500 ml an NaCl-Lösung 0.9 % (1 cm/min.). Ein

solcher Befund legt als Ursache beschleunigten Transits einen erhöhten osmotischen Druck im Lumen der untersuchten Segmente nahe.

3. Die gemittelten *duodeno-jejunalen* Transitraten (MTR) waren von der Magenentleerung unabhängig. Die Datenpopulationen von MTR und $GE_{>95\%}$ korrelierten nicht. Die szintigraphisch bestimmten duodeno-jejunalen Transitraten (MTR) repräsentieren temporale und lokale Mittelwerte. Transit von Fluid in pylorusdistalen Segmenten wird ebenfalls berücksichtigt.
4. Die hydrodynamischen Parameter MTR und $GE_{>95\%}$ korrelierten nicht mit den charakteristischen diskreten Kennzahlen (AUC_{24}, AUC_{7}, Cmax, Tmax) der Absorption von oral koadministriertem Felodipin. Dennoch schien die Inkorporation suspendierten Felodipins in eine Matrix 20 %-iger Glucose-Lösung auf die Plasmaspiegel des Arzneistoffes einen „prolongierenden" Effekt auszuüben. Cmax trat zu einem späteren Zeitpunkt (Tmax) auf, die Plasma-Profile waren verbreitert.

21 Ausblick

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Verfahren dienten zur Beschreibung der Hydrodynamik kompendialer Auflösungs-Apparaturen. Der Einfluß dieser Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe wurde untersucht. Die gewonnenen Erkenntnisse über die Strömungsgeschwindigkeiten gestatten für die Paddle-Apparatur eine Prognose der Lösungsgeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe in-vitro. Um in Zukunft vergleichbare Voraussagen in-vivo zu ermöglichen, wurden die hydrodynamischen Gegebenheiten im Gastrointestinaltrakt von Hunden beleuchtet. Zur Charakterisierung der gastrointestinalen Hydrodynamik des Menschen bedarf es jedoch nicht-invasiver Meßverfahren. Die in dieser Arbeit für Hunde beschriebenen Methoden scheiden daher aus. Für die Bestimmung der intestinalen Transitgeschwindigkeiten im Menschen könnten etwa die in der Kardiologie und Angiographie bereits bekannten Galactosepalmitat-Partikelsuspensionen (Levovist™ u.a.) zum Einsatz gebracht werden. Diese binden Sauerstoff, agieren als Ultraschallkontrastgeber und ermöglichen so die Beschreibung luminaler Strömungen in humanen Gefäßen. Zur Anwendung im Gastrointestinaltrakt müßten diese Kontrastgeber allerdings für eine längere als die bislang übliche Zeitdauer stabilisiert werden. Dann jedoch könnten mithilfe eines analogen Doppler-Meßverfahrens die Strömungsgeschwindigkeiten im humanen Intestinum unter variierenden Einnahmesituationen bestimmt werden.

Kapitel VIII

Anhang und Literatur

22 Anhang

22.1 Anhang zur UPE-Methode

Die folgenden Tabellen geben Aufschluß über den in sagittaler Richtung zum Ultraschall-Wandler meßbaren Beitrag des tangentialen Geschwindigkeitsvektors. Die angegebenen Meßdaten repräsentieren nicht per se die Strömungsgeschwindigkeit U_A, sondern nur den in sagittaler Richtung zum Ultraschall-Wandler bei dem betreffenden Abstand W_D als tangentiale Strömungskomponente in Erscheinung getretenen Anteil an U_A. Dieser soll hier mit U° bezeichnet werden. Nur die jeweils für U° registrierten *Maxima* repräsentieren die Strömungsgeschwindigkeit U_A unter der betreffenden Rotationsrate. Die tabellierten Daten geben die Werte für U° in (m/s) wieder, gemessen im jeweiligen Abstand vom Ultraschall-Wandler W_D unter den betreffenden Rotationsraten ω (rpm=min^{-1}). Die Geschwindigkeitsdaten stellen Mittelwerte von drei, sechs oder neun Einzelmessungen dar. Negative Geschwindigkeitsbeträge kennzeichnen eine Fluidbewegung zum Wandler hin, positive eine Fluidbewegung weg vom Ultraschall-Wandler (fliehend). Die Bedeutungen der Positions-Codierungen (z.B. „S1p") finden sich im Text zur UPE-Methodik (Kap.IV.11.2.5).

Tab.22.1: An den Wandler-Positionen bei verschiedenen Distanzen (W_D) von der Wandleroberfläche unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm gemessene Beiträge des tangentialen Vektors (U°) der Strömungsgeschwindigkeit in sagittaler Richtung zum Wandler.

S1p	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
37.4	0.0414	0.0867	0.1193	0.1601	0.2029	0.2469	0.2867	0.3263
42.4	0.0396	0.0798	0.1182	0.1583	0.2027	0.2434	0.2829	0.3250
27.6	0.0391	0.0790	0.1175	0.1567	0.1983	0.2417	0.2823	0.3181
33.0	0.0390	0.0789	0.1136	0.1509	0.1907	0.2286	0.2670	0.3096
22.5	0.0376	0.0663	0.0953	0.1279	0.1540	0.1830	0.2210	0.2520
7.6	0.0297	0.0289	0.0520	0.0733	0.0960	0.1132	0.1271	0.1417
17.4	0.0007	0.0200	0.0280	0.0296	0.0397	0.0476	0.0526	0.0591
12.3	-0.0011	0.0078	0.0210	0.0291	0.0299	0.0324	0.0345	0.0356

<u>**S1b**</u>	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
37.4	0.0037	0.0090	0.0155	0.0207	0.0284	0.0349	0.0403	0.0499
33.0	0.0027	0.0087	0.0153	0.0205	0.0279	0.0342	0.04	0.0493
42.4	0.0027	0.0083	0.0144	0.0203	0.0275	0.0342	0.0388	0.0481
27.6	0.0018	0.0069	0.0126	0.0182	0.0259	0.031	0.0373	0.0453
22.5	0.0015	0.0014	0.0041	0.0065	0.014	0.0191	0.0241	0.0297
17.4	0.0001	0.0009	0.0009	0.0025	0.0087	0.0126	0.0157	0.0208
12.3	-0.0002	-0.0002	0.0002	0.0016	0.0065	0.0065	0.0077	0.012
7.6	-0.003	-0.0028	-0.0003	-0.0001	0.0002	0.0004	0.0005	0.0007

<u>**S2p**</u>	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
47.5	0.0307	0.0754	0.1221	0.1682	0.2150	0.2637	0.3133	0.3652
42.4	0.0280	0.0745	0.1175	0.1598	0.2053	0.2503	0.2972	0.3470
52.3	0.0274	0.0686	0.1149	0.1578	0.2022	0.2502	0.2953	0.3441
57.3	0.0271	0.0682	0.1101	0.1549	0.1992	0.2463	0.2941	0.3437
37.4	0.0241	0.0673	0.1097	0.1512	0.1919	0.2377	0.2813	0.3268
62.4	0.0235	0.0672	0.1067	0.1438	0.1830	0.2257	0.2657	0.3068
33.0	0.0221	0.0599	0.0981	0.1357	0.1708	0.2136	0.2533	0.2945
67.5	0.0218	0.0594	0.0922	0.1235	0.1545	0.1908	0.2298	0.2642
27.6	0.0208	0.0574	0.0904	0.1227	0.1515	0.1881	0.2267	0.2612
72.9	0.0205	0.0547	0.0807	0.1106	0.1367	0.1678	0.1999	0.2326
22.5	0.0204	0.0515	0.0807	0.1102	0.1342	0.1634	0.1971	0.2280
77.7	0.0191	0.0461	0.0710	0.0987	0.1204	0.1464	0.1744	0.2031
17.4	0.0162	0.0426	0.0705	0.0970	0.1198	0.1447	0.1744	0.2003
82.4	0.0160	0.0386	0.0619	0.0860	0.1073	0.1302	0.1561	0.1795
12.3	0.0158	0.0214	0.0425	0.0635	0.0818	0.1006	0.1227	0.1403
7.6	0.0045	0.0201	0.0232	0.0249	0.0270	0.0296	0.0323	0.0351

S2b	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
47.5	0.0065	0.0064	0.1221	0.0176	0.0240	0.0303	0.0358	0.0443
57.3	0.0030	0.0060	0.1175	0.0169	0.0231	0.0293	0.0342	0.0422
42.4	0.0010	0.0041	0.1149	0.0165	0.0215	0.0272	0.0331	0.0406
52.3	0.0009	0.0029	0.1101	0.0144	0.0213	0.0272	0.0320	0.0388
37.4	0.0005	0.0017	0.1097	0.0140	0.0211	0.0259	0.0315	0.0382
62.4	0.0002	0.0017	0.1067	0.0137	0.0208	0.0256	0.0302	0.0378
33.0	0.0002	0.0016	0.0981	0.0134	0.0189	0.0241	0.0291	0.0347
27.6	0.0001	0.0015	0.0922	0.0132	0.0177	0.0223	0.0272	0.0321
67.5	-0.0001	0.0015	0.0904	0.0126	0.0172	0.0222	0.0271	0.0319
22.5	-0.0001	0.0013	0.0807	0.0114	0.0151	0.0189	0.0245	0.0281
72.9	-0.0003	0.0003	0.0807	0.0107	0.0147	0.0186	0.0231	0.0258
17.4	-0.0006	0.0000	0.0710	0.0099	0.0133	0.0161	0.0209	0.0245
77.7	-0.0007	-0.0002	0.0705	0.0094	0.0132	0.0159	0.0197	0.0216
82.4	-0.0015	-0.0007	0.0619	0.0087	0.0113	0.0140	0.0164	0.0190
12.3	-0.0020	-0.0009	0.0425	0.0076	0.0096	0.0111	0.0137	0.0164
7.6	-0.0023	-0.0015	0.0232	-0.0001	0.0002	0.0003	0.0005	0.0007

S3p	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
47.5	0.0174	0.0836	0.1302	0.1777	0.2269	0.2714	0.3207	0.3692
42.4	0.0171	0.0832	0.1251	0.1718	0.2191	0.2640	0.3112	0.3591
37.4	0.0167	0.0724	0.1154	0.1578	0.1992	0.2437	0.2869	0.3328
57.3	0.0086	0.0690	0.1126	0.1554	0.1990	0.2428	0.2846	0.3302
62.4	0.0079	0.0645	0.1035	0.1425	0.1846	0.2382	0.2826	0.3281
33.0	0.0070	0.0590	0.0979	0.1345	0.1788	0.2186	0.2579	0.2959
67.5	0.0069	0.0561	0.0912	0.1336	0.1618	0.2050	0.2440	0.2868
52.3	0.0068	0.0473	0.0912	0.1238	0.1524	0.1857	0.2232	0.2570
72.9	0.0063	0.0460	0.0759	0.1061	0.1304	0.1592	0.2061	0.2446
22.5	0.0056	0.0408	0.0690	0.1015	0.1229	0.1556	0.1886	0.2179
77.7	0.0054	0.0403	0.0678	0.1015	0.1195	0.1485	0.1792	0.2078
17.4	0.0030	0.0359	0.0629	0.0924	0.1148	0.1375	0.1639	0.1886
27.6	0.0021	0.0349	0.0590	0.0880	0.1114	0.1368	0.1603	0.1866
82.4	0.0010	0.0319	0.0561	0.0798	0.1001	0.1205	0.1431	0.1635
12.3	0.0009	0.0224	0.0433	0.0630	0.0814	0.0955	0.1124	0.1423
7.6	0.0003	0.0161	0.0169	0.0188	0.0376	0.0422	0.0380	0.0418

S3b	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
47.5	0.0028	0.0052	0.0116	0.0171	0.0236	0.0295	0.0373	0.0451
42.4	0.0026	0.0051	0.0115	0.0168	0.0224	0.0279	0.0349	0.0435
57.3	0.0025	0.0048	0.0090	0.0140	0.0205	0.0263	0.0336	0.0387
67.5	0.0024	0.0043	0.0089	0.0139	0.0196	0.0249	0.0302	0.0386
62.4	0.0024	0.0041	0.0074	0.0139	0.0187	0.0230	0.0291	0.0363
37.4	0.0023	0.0040	0.0073	0.0120	0.0169	0.0211	0.0262	0.0313
72.9	0.0021	0.0036	0.0061	0.0100	0.0142	0.0185	0.0249	0.0280
77.7	0.0021	0.0035	0.0054	0.0083	0.0127	0.0174	0.0214	0.0263
82.4	0.0019	0.0030	0.0043	0.0077	0.0126	0.0165	0.0187	0.0256
33.0	0.0018	0.0029	0.0022	0.0066	0.0106	0.0146	0.0173	0.0235
27.6	0.0018	0.0029	0.0012	0.0059	0.0105	0.0137	0.0145	0.0198
52.3	0.0011	0.0019	0.0011	0.0040	0.0088	0.0112	0.0140	0.0188
22.5	0.0006	0.0016	0.0010	0.0039	0.0082	0.0111	0.0129	0.0184
17.4	0.0001	0.0008	0.0000	0.0039	0.0072	0.0101	0.0126	0.0171
12.3	0.0000	0.0003	-0.0003	0.0034	0.0064	0.0088	0.0097	0.0088
7.6	-0.0003	0.0000	-0.0019	0.0001	0.0003	0.0005	0.0008	0.0033

S4p	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
47.5	0.0308	0.0823	0.1268	0.1736	0.2240	0.2703	0.3179	0.3620
42.4	0.0299	0.0812	0.1251	0.1699	0.2194	0.2648	0.3144	0.3616
52.3	0.0277	0.0772	0.1210	0.1659	0.2171	0.2606	0.3043	0.3474
37.4	0.0269	0.0758	0.1172	0.1575	0.2033	0.2480	0.2940	0.3403
57.3	0.0266	0.0704	0.1119	0.1501	0.1970	0.2376	0.2719	0.3106
33.0	0.0254	0.0698	0.1068	0.1432	0.1837	0.2276	0.2693	0.3103
62.4	0.0217	0.0591	0.0953	0.1285	0.1670	0.2012	0.2373	0.2719
27.6	0.0216	0.0584	0.0857	0.1141	0.1564	0.1980	0.2325	0.2625
67.5	0.0162	0.0484	0.0777	0.1028	0.1355	0.1647	0.1946	0.2310
22.5	0.0140	0.0462	0.0697	0.0866	0.1300	0.1627	0.1917	0.2223
72.9	0.0126	0.0417	0.0613	0.0841	0.1172	0.1450	0.1718	0.2001
17.4	0.0107	0.0414	0.0583	0.0813	0.1082	0.1344	0.1603	0.1869
12.3	0.0106	0.0368	0.0583	0.0808	0.1029	0.1243	0.1471	0.1684
77.7	0.0098	0.0357	0.0486	0.0681	0.0913	0.1168	0.1380	0.1585
82.4	0.0094	0.0312	0.0441	0.0603	0.0820	0.1026	0.1214	0.1383
7.6	0.0040	0.0279	0.0398	0.0519	0.0689	0.0871	0.0997	0.1141

S4b	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
47.5	0.0031	0.0053	0.0106	0.0149	0.0200	0.0244	0.0295	0.0344
42.4	0.0027	0.0046	0.0099	0.0143	0.0191	0.0239	0.0295	0.0340
37.4	0.0024	0.0044	0.0095	0.0136	0.0187	0.0231	0.0279	0.0321
52.3	0.0024	0.0043	0.0095	0.0131	0.0176	0.0210	0.0264	0.0305
33.0	0.0023	0.0035	0.0083	0.0126	0.0160	0.0207	0.0251	0.0292
57.3	0.0023	0.0034	0.0078	0.0104	0.0159	0.0191	0.0235	0.0285
27.6	0.0020	0.0029	0.0058	0.0104	0.0146	0.0174	0.0202	0.0239
62.4	0.0017	0.0028	0.0053	0.0081	0.0139	0.0154	0.0195	0.0234
67.5	0.0013	0.0023	0.0041	0.0065	0.0121	0.0128	0.0150	0.0184
22.5	0.0012	0.0019	0.0040	0.0062	0.0103	0.0117	0.0131	0.0179
17.4	0.0011	0.0013	0.0037	0.0055	0.0094	0.0111	0.0128	0.0174
12.3	0.0007	0.0013	0.0037	0.0050	0.0083	0.0096	0.0118	0.0154
72.9	0.0006	0.0012	0.0032	0.0050	0.0081	0.0080	0.0116	0.0146
77.7	0.0001	0.0008	0.0032	0.0046	0.0074	0.0079	0.0103	0.0129
82.4	-0.0008	0.0005	0.0019	0.0039	0.0068	0.0075	0.0102	0.0123
7.6	-0.0016	0.0002	0.0005	0.0008	0.0011	0.0032	0.0039	0.0064

Up	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
11.6	0.0064	0.0023	0.0030	0.0043	0.0063	0.0064	0.0099	0.0113
13.3	0.0016	0.0000	0.0018	0.0027	0.0038	0.0045	0.0080	0.0097
9.6	0.0002	-0.0001	0.0009	0.0026	0.0035	0.0041	0.0071	0.0079
15.4	-0.0001	-0.0003	0.0008	0.0017	0.0023	0.0034	0.0059	0.0074
17.4	-0.0002	-0.0003	0.0007	0.0010	0.0017	0.0030	0.0053	0.0055
7.6	-0.0010	-0.0007	0.0003	0.0006	0.0008	0.0021	0.0022	0.0036
19.4	-0.0017	-0.0023	-0.0009	-0.0002	0.0007	0.0013	0.0017	0.0018
21.5	-0.0078	-0.0105	-0.0062	-0.0059	-0.0047	-0.0033	-0.0018	0.0001

Ub	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
11.6	0.0045	0.0051	0.0057	0.0046	0.0084	0.0096	0.0076	0.0098
13.3	0.0022	0.0023	0.0019	0.0035	0.0066	0.0049	0.0051	0.0049
15.4	0.0018	0.0011	0.0017	0.0029	0.0052	0.0043	0.0039	0.0030
17.4	0.0009	0.0010	0.0010	0.0028	0.0051	0.0042	0.0031	0.0027
19.4	0.0004	0.0006	0.0009	0.0021	0.0042	0.0021	0.0014	0.0007
7.6	0.0000	0.0005	0.0003	0.0016	0.0032	0.0004	0.0003	0.0001
9.6	-0.0001	-0.0001	0.0000	0.0004	0.0010	-0.0024	-0.0020	-0.0016
21.5	-0.0059	-0.0066	-0.0069	-0.0062	-0.0052	-0.0068	-0.0105	-0.0105

Up-500	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
11.6	0.0070	0.0068	0.0109	0.0103	0.0159	0.0180	0.0164	0.0229
13.3	0.0019	0.0021	0.0101	0.0066	0.0074	0.0096	0.0091	0.0137
15.4	-0.0003	0.0015	0.0007	0.0015	0.0027	0.0028	0.0047	0.0052
17.4	-0.0006	0.0000	-0.0001	0.0001	0.0009	0.0026	0.0046	0.0037
7.6	-0.0010	-0.0002	-0.0010	0.0000	0.0002	0.0021	0.0020	0.0025
19.4	-0.0019	-0.0014	-0.0014	0.0000	0.0001	0.0002	0.0015	0.0018
9.6	-0.0026	-0.0027	-0.0016	-0.0003	-0.0008	-0.0001	0.0006	0.0001
21.5	-0.0046	-0.0051	-0.0042	-0.0031	-0.0012	-0.0002	-0.0033	0.0000

Ub-500	U° (m/s)							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
11.6	0.0045	0.0051	0.0057	0.0046	0.0084	0.0096	0.0076	0.0098
19.4	0.0022	0.0023	0.0019	0.0035	0.0066	0.0049	0.0051	0.0049
17.4	0.0018	0.0011	0.0017	0.0029	0.0052	0.0043	0.0039	0.0030
15.4	0.0009	0.0010	0.0010	0.0028	0.0051	0.0042	0.0031	0.0027
13.3	0.0004	0.0006	0.0009	0.0021	0.0042	0.0021	0.0014	0.0007
9.6	0.0000	0.0005	0.0003	0.0016	0.0032	0.0004	0.0003	0.0001
7.6	-0.0001	-0.0001	0.0000	0.0004	0.0010	-0.0024	-0.0020	-0.0016
21.5	-0.0059	-0.0066	-0.0069	-0.0062	-0.0052	-0.0068	-0.0105	-0.0105

S2p-500	U° (m/s)							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
47.5	0.0356	0.0971	0.1494	0.2054	0.2570	0.3093	0.3629	0.4159
52.3	0.0348	0.0925	0.1427	0.2016	0.2557	0.3088	0.3603	0.4096
42.4	0.0332	0.0902	0.1420	0.1994	0.2502	0.3004	0.3564	0.4067
57.3	0.0290	0.0873	0.1412	0.1927	0.2456	0.2959	0.3470	0.3912
37.4	0.0280	0.0819	0.1364	0.1859	0.2375	0.2850	0.3359	0.3832
62.4	0.0273	0.0796	0.1273	0.1726	0.2230	0.2682	0.3155	0.3573
33.0	0.0263	0.0754	0.1252	0.1703	0.2187	0.2624	0.3037	0.3499
27.6	0.0249	0.0751	0.1145	0.1519	0.1942	0.2310	0.2728	0.3111
67.5	0.0222	0.0656	0.1071	0.1463	0.1884	0.2300	0.2653	0.3048
22.5	0.0202	0.0648	0.1019	0.1335	0.1678	0.2010	0.2325	0.2627
72.9	0.0201	0.0547	0.0899	0.1231	0.1560	0.1926	0.2298	0.2626
17.4	0.0200	0.0523	0.0874	0.1142	0.1411	0.1724	0.2005	0.2269
77.7	0.0145	0.0489	0.0754	0.1039	0.1339	0.1615	0.1942	0.2258
82.4	0.0136	0.0412	0.0653	0.0910	0.1149	0.1415	0.1692	0.1940
12.3	0.0128	0.0283	0.0572	0.0845	0.1080	0.1320	0.1494	0.1773
7.6	0.0058	0.0232	0.0246	0.0307	0.0353	0.0409	0.0455	0.0520

S2b-500	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
42.4	0.0060	0.0117	0.0197	0.0275	0.0345	0.0433	0.0521	0.0609
37.4	0.0059	0.0117	0.0191	0.0269	0.0323	0.0419	0.0520	0.0591
47.5	0.0055	0.0114	0.0182	0.0258	0.0291	0.0403	0.0486	0.0568
33.0	0.0054	0.0103	0.0176	0.0243	0.0288	0.0381	0.0479	0.0531
57.3	0.0054	0.0101	0.0173	0.0234	0.0283	0.0360	0.0438	0.0516
52.3	0.0052	0.0095	0.0163	0.0228	0.0252	0.0355	0.0429	0.0509
27.6	0.0052	0.0095	0.0153	0.0204	0.0248	0.0314	0.0373	0.0440
62.4	0.0050	0.0094	0.0141	0.0195	0.0244	0.0310	0.0365	0.0440
22.5	0.0048	0.0082	0.0134	0.0172	0.0213	0.0270	0.0320	0.0385
67.5	0.0046	0.0081	0.0123	0.0163	0.0206	0.0263	0.0294	0.0367
17.4	0.0045	0.0075	0.0111	0.0145	0.0174	0.0234	0.0277	0.0321
72.9	0.0044	0.0067	0.0103	0.0131	0.0168	0.0217	0.0236	0.0315
12.3	0.0035	0.0056	0.0096	0.0117	0.0144	0.0199	0.0234	0.0266
77.7	0.0031	0.0044	0.0096	0.0109	0.0141	0.0187	0.0196	0.0259
82.4	0.0023	0.0042	0.0082	0.0096	0.0114	0.0152	0.0167	0.0217
7.6	0.0008	0.0020	0.0025	0.0053	0.0037	0.0107	0.0145	0.0126

O1p	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
7.6	-0.0005	-0.0015	-0.0027	-0.0042	-0.0057	-0.0049	-0.0059	-0.0043
12.3	-0.0037	-0.0068	-0.0091	-0.0117	-0.0141	-0.0149	-0.0162	-0.0142
17.4	-0.0053	-0.0071	-0.0102	-0.0119	-0.0144	-0.0150	-0.0164	-0.0189
22.5	-0.0053	-0.0073	-0.0110	-0.0133	-0.0145	-0.0175	-0.0170	-0.0193
27.6	-0.0055	-0.0077	-0.0111	-0.0136	-0.0149	-0.0202	-0.0221	-0.0218
33.0	-0.0058	-0.0091	-0.0111	-0.0137	-0.0165	-0.0203	-0.0228	-0.0266
37.4	-0.0061	-0.0106	-0.0129	-0.0144	-0.0175	-0.0206	-0.0230	-0.0268
42.4	-0.0064	-0.0109	-0.0130	-0.0149	-0.0176	-0.0219	-0.0240	-0.0270

O1b	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
7.6	0.0045	0.0047	0.0046	0.0049	0.0047	0.0044	0.0050	0.0033
12.3	0.0026	0.0013	0.0015	0.0008	-0.0020	-0.0018	-0.0033	-0.0051
17.4	0.0007	-0.0001	-0.0002	-0.0008	-0.0034	-0.0040	-0.0040	-0.0059
22.5	0.0004	-0.0003	-0.0003	-0.0013	-0.0034	-0.0042	-0.0044	-0.0061
27.6	0.0000	-0.0004	-0.0003	-0.0021	-0.0040	-0.0042	-0.0048	-0.0066
33.0	-0.0001	-0.0004	-0.0009	-0.0025	-0.0041	-0.0051	-0.0050	-0.0068
37.4	-0.0005	-0.0005	-0.0009	-0.0027	-0.0041	-0.0054	-0.0058	-0.0070
42.4	-0.0009	-0.0011	-0.0011	-0.0028	-0.0042	-0.0064	-0.0061	-0.0070

O2p	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
37.4	0.0047	0.0141	0.0232	0.0274	0.0314	0.0366	0.0386	0.0477
33.0	0.0035	0.0138	0.0218	0.0264	0.0305	0.0305	0.0384	0.0357
42.4	0.0029	0.0138	0.0201	0.0232	0.0259	0.0304	0.0354	0.0341
27.6	0.0026	0.0123	0.0184	0.0231	0.0242	0.0269	0.0339	0.0305
22.5	0.0024	0.0116	0.0152	0.0206	0.0227	0.0268	0.0302	0.0289
17.4	0.0023	0.0108	0.0141	0.0178	0.0207	0.0261	0.0294	0.0273
12.3	0.0016	0.0086	0.0129	0.0176	0.0197	0.0225	0.0286	0.0134
7.6	0.0002	0.0017	0.0031	0.0054	0.0084	0.0093	0.0082	0.0126

O2b	**U° (m/s)**							
W_D	ω (rpm)							
(mm)	**25**	**50**	**75**	**100**	**125**	**150**	**175**	**200**
67.5	0.0027	0.0037	0.0057	0.0027	0.0042	0.0058	0.0052	0.0078
63.4	0.0018	0.0025	0.0052	0.0025	0.0037	0.0054	0.0051	0.0059
55.7	0.0010	0.0023	0.0047	0.0023	0.0035	0.0049	0.0044	0.0053
51.6	0.0010	0.0022	0.0044	0.0022	0.0026	0.0046	0.0040	0.0049
59.4	0.0010	0.0020	0.0036	0.0010	0.0016	0.0033	0.0035	0.0047
43.5	0.0008	0.0019	0.0030	0.0009	0.0015	0.0032	0.0032	0.0030
47.5	0.0008	0.0015	0.0019	0.0007	0.0015	0.0029	0.0028	0.0027
39.4	0.0007	0.0012	0.0016	0.0001	0.0012	0.0022	0.0025	0.0022
35.3	0.0006	0.0007	0.0016	0.0000	0.0008	0.0022	0.0023	0.0022
31.6	0.0002	0.0003	0.0015	-0.0006	0.0004	0.0021	0.0016	0.0018
27.6	-0.0001	0.0002	0.0015	-0.0008	0.0000	0.0011	0.0010	0.0009
19.4	-0.0001	0.0001	0.0015	-0.0021	-0.0009	0.0008	-0.0002	0.0002
12.3	-0.0001	0.0000	0.0014	-0.0024	-0.0019	-0.0006	-0.0022	-0.0015
15.4	-0.0003	-0.0004	0.0013	-0.0031	-0.0026	-0.0028	-0.0026	-0.0021
7.6	-0.0005	-0.0005	0.0011	-0.0034	-0.0037	-0.0028	-0.0040	-0.0046
23.5	-0.0008	-0.0006	0.0010	-0.0043	-0.0048	-0.0046	-0.0052	-0.0059

22.2 Anhang zur Digitrapper-Tc-Szintigraphie-Methode

Magenentleerung und intestinaler Transit

Die folgenden Tabellen geben im Detail Auskunft über die hydrodynamischen Parameter der Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) und des intestinalen Transits (MTR) nach oraler Aufnahme der verschiedenen Flüssigkeiten durch die Labradore. Die Datenpopulationen nach oraler Administration von 200 ml Glucose 20 % oder NaCl 0.9 %. waren sämtlich normalverteilt (P=0.186 und 0.596 für die $GE_{>95\%}$-Daten und P=0.100 und 0.644 für die MTR-Daten, Kolmogorov-Smirnov).

Tab.22.2: Individuelle Daten für die Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) und den intestinalen Transit (MTR) von Chyme beim Labrador Wilma (W) nach oraler Administration von 200 ml Glucose 20 % oder NaCl 0.9 %.

Experiment #	Fluid-Matrix	$GE_{>95\%}$ (min.)	MTR (cm/min.)
30	Glc. 20 %	n.d.	2.2
28	Glc. 20 %	306	3.8
26	Glc. 20 %	323	2.6
24	Glc. 20 %	245	1.9
10	Glc. 20 %	262	1.7
4	Glc. 20 %	222	3.5
22	NaCl 0.9 %	71 (37)	0.8
20	NaCl 0.9 %	59	0.9
17	NaCl 0.9 %	145 (50)	0.9
8	NaCl 0.9 %	130 (68)	1.1

Die in Klammern beigefügten Zahlen signalisieren das Ende der ersten Entleerungsphase eines erkennbar biphasischen Mechanismuses der Magenentleerung. Diese erfolgte bei den entsprechenden Experimenten in zwei separierbaren „Schüben“. Der Grund für dieses vereinzelt aufgetretene Phänomen ist nicht bekannt. Möglicherweise aber wurden die Messungen am Übergang einer MMC-Phase in eine andere vorgenommen. Zur Kalkulation von $GE_{>95\%}$ wurden jedoch einheitlich die Daten der „vollständigen“ Entleerung verwendet. Zuweilen wurde ferner eine „Lag-Phase“ beobachtet. Das bedeutete, daß zwischen dem Zeitpunkt der vollständigen oralen Aufnahme der Fluide und dem meßbaren Austritt erster

gastrischer Flüssigkeit aus dem Magen eine Zeitspanne von 0 bis 18 min. verstreichen konnte. Dies war der Fall bei den Experimenten ## 15 (9 min.), 13 (12 min.), 11 (13 min.), 5 (18 min.), 1 (15 min.), 22 (2 min.), 10 (11 min.) und 8 (5 min.).

Tab.22.3: Individuelle Daten für die Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) und den intestinalen Transit (MTR) von Chyme beim Labrador Bianca (B) nach oraler Administration von 200 ml Glucose 20 % oder NaCl 0.9 %.

Experiment #	Fluid-Matrix	$GE_{>95\%}$ (min.)	MTR (cm/min.)
29	Glc. 20 %	287	4.4
23	Glc. 20 %	285	2.5
15	Glc. 20 %	311	2.4
11	Glc. 20 %	260 (195)	3.2
5	Glc. 20 %	283	2.3
25	Glc. 20 %	n.d.	2.1
27	NaCl 0.9 %	51	1.5
19	NaCl 0.9 %	69	1.2
13	NaCl 0.9 %	100 (49)	1.2
1	NaCl 0.9 %	148 (66)	1.0

Tab.22.4: Individuelle Plasma-Daten für den Labrador Wilma (W) nach Administration von Glucose 20 % oder NaCl 0.9 %. 200 ml dieser Matrix-Lösungen enthielten 10.00 mg mikronisiertes Felodipin.

Experiment	Fluid-Matrix	AUC_{24}	AUC_7	EW (AUC_7)	Tmax	Cmax
#		(ng*h/l)	(ng*h/l)	(%)	(h)	(ng/l)
Wilma						
30	Glc. 20 %	105413	64887	0.65	1.50	13698
28	Glc. 20 %	91124	72149	0.91	1.00	23056
26	Glc. 20 %	74995	61001	0.61	1.00	15069
24	Glc. 20 %	96634	77193	0.77	1.50	25272
1. Quart.		87092	63916	0.64	1.00	14726
Median		**93879**	**68518**	**0.71**	**1.25**	**19062**
3. Quart.		98828	73410	0.81	1.50	23610
22	NaCl 0.9 %	259436	222099	2.21	2.00	65174
20	NaCl 0.9 %	28521	21858	0.22	0.25	8031
17	NaCl 0.9 %	55237	42711	0.43	1.00	15559
1. Quart.		41879	32284	0.32	0.63	11795
Median		**55237**	**42711**	**0.43**	**1.00**	**15559**
3. Quart.		157337	132405	1.32	1.50	40366

Die singulären Datenpunkte der Plasmakonzentrationen wurden auf eine Einwaage von 10.00 mg an Felodipin normiert. In einer Gruppe gleichartiger Experimente wurden sie gemittelt. Die Datenpopulationen der diskreten Kennzahlen (AUC_7, Cmax etc.) einer solchen experimentellen Gruppe (z.B. NaCl 0.9 % bei Wilma) waren sämtlich nicht normalverteilt ($P<0.05$, Kolmogorov-Smirnov). Daher wurden die Mediane und Quartilsabstände referiert (Tab. 22.4-5).

Tab.22.5: Individuelle Plasma-Daten für den Labrador Bianca (B) nach Administration von Glucose 20 % oder NaCl 0.9 %. 200 ml dieser Matrix-Lösungen enthielten 10.00 mg mikronisiertes Felodipin.

Experiment #	**Fluid-Matrix**	**AUC_{24}** (ng*h/l)	**AUC_7** (ng*h/l)	**EW (AUC_7)** (%)	**Tmax** (h)	**Cmax** (ng/l)
Bianca						
29	Glc. 20 %	17853	12938	0.13	0.25	7470
25	Glc. 20 %	45218	30656	0.30	1.50	5992
23	Glc. 20 %	55877	35795	0.36	1.00	9740
11	Glc. 20 %	27555	15447	0.15	1.00	4507
21	Glc. 20 %	99567	40743	1.00	3.00	7875
1. Quart.		27555	15447	0.15	1.00	5992
Median		**45218**	**30656**	**0.30**	**1.00**	**7470**
3. Quart.		55877	35795	0.36	1.50	7875
27	NaCl 0.9 %	30462	20129	0.20	1.50	6983
19	NaCl 0.9 %	49842	38065	0.38	0.50	18068
13	NaCl 0.9 %	21497	14010	0.14	1.00	6634
18	NaCl 0.9 %	28669	18714	0.19	0.50	7063
1. Quart.		26876	17538	0.18	0.50	6896
Median		**29565**	**19422**	**0.19**	**0.75**	**7023**
3. Quart.		35307	24613	0.25	1.13	9814

Die Datenpopulationen der diskreten Kennzahlen (AUC_{24}, AUC_7, Cmax und Tmax) erreichten nach Verabreichung des Felodipins in 0.9 % NaCl-Lösung im Vergleich zur Gabe desselben in Glucose-Lösung 20 % nie einen signifikanten Unterschied ($P>0.05$, Bifaktorielle Varianzanalyse). Dies mag an der geringen Anzahl stark unterschiedlich absorbierender und metabolisierender Test-Individuen gelegen haben.

23 Literatur

H.M. Abdou. (1989). Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence, pp. 145-171. Easton, PA: Mach Publishing Company.

B. Abrahamsson. (1997). Biopharmaceutical aspects of extended release tablets based on the hydrophilic matrix principle. Uppsala (Sweden): Thesis, University of Uppsala.

B. Abrahamsson, M. Alpsten, M. Hugosson, U.E. Jonsson, M. Sundgren, A. Svenheden, J. Tölli, Absorption, Gastrointestinal Transit and Tablet Erosion of Felodipine Extended-Release (ER) Tablets. Pharm. Res., 10 (5) (1993) 709-714.

B. Abrahamsson, D. Johansson, A. Torstensson, K. Wingstrand, Evaluation of solubilizers in the drug release testing of hydrophilic matrix extended-release tablets of felodipine. Pharmaceutical Research, 11 (1994) 1093-1097.

A. Adamson. (1967). Physical Chemistry of Surfaces, pp. 346-357. New York, London, Sydney: Interscience Publishers.

M. Ahnoff, Determination of felodipine in plasma by capillary gas chromatography with electron capture detection. J. Pharm. Biomed. Anal., 2 (1984) 519-526.

P.d.L. Almeida, S. Simoes, P. Brito, A. Portugal, M. Figueiredo, Modeling dissolution of sparingly soluble multisized powders. J. Phar. Sci., 86 (6) (1997) 726-732.

G.L. Amidon, J. Kou, R.L. Elliott, E.N. Lightfoot, Analysis of models for determining intestinal wall permeabilities. J. Pharm. Sci., 69 (12) (1980) 1369-1373.

G.L. Amidon, H. Lennernäs, V.P. Shah, J.R. Crison, A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm. Res., 12 (3) (1995) 413-420.

E.K. Anderberg, M. Bisrat, C. Nyström, Physicochemical aspects of drug release. VII. The effect of surfactant concentration and drug particle size on solubility and dissolution rate of felodipine, a sparingly soluble drug. Int. J. Pharm., 6 (1988) 67-77.

E.K. Anderberg, C. Nystroem, Physicochemical aspects of drug release X. Investigation of the applicability of the cube root law for characterization of the dissolution rate of fine particulate materials. Int. J. Pharm., 62 (1990) 143-151.

H.J. Antweiler, Methoden zur Beobachtung der Diffusionsschicht bei der elektrolytischen Abscheidung. Ztschr. Elektrochem., 44 (10) (1938) 719-724.

M. Anvari, J. Dent, C. Malbert, G.G. Jamieson, Mechanics of pulsatile transpyloric flow in the pig. J. Physiol., 488 (1995) 193-202.

S. Aoki, H. Ando, K. Tatsuishi, K. Uesugi, H. Ozawa, Determination of the mechanical impact force in the in vitro dissolution test and evaluation of the correlation between in vivo and in vitro release. Int. J. Pharm., 95 (1993) 67-75.

N. Aoyagi, H. Ogata, N. Kaniwa, M. Koibuchi, T. Shibazaki, A. Ejima, Bioavailability of griseofulvin from tablets in humans and the correlation with its dissolution rate. J. Pharm. Sci., 71 (10) (1982a) 1165-1169.

N. Aoyagi, H. Ogata, N. Kaniwa, M. Koibuchi, T. Shibazaki, A. Ejima, M. Tamaki, H. Kamimura, Y. Katougi, Y. Omi, Bioavailability of griseofulvin from tablets in beagle dogs and correlation with dissolution rate and bioavailability in humans. J. Pharm. Sci., 71 (10) (1982b) 1169-1172.

Aristoteles. (1995). Philosophische Schriften, vol. 1 (Organon), 2 (Topik) und 5 (Metaphysik). Hamburg: Felix Meiner Verlag.

P.M. Armenante, D.J. Kirwan, Mass transfer to microparticles in agitated systems. Chem. Eng. Sci., 44 (12) (1989) 2781-2796.

F. Azpiroz, J.R. Malagelada, Pressure activity patterns in the canine proximal stomach: response to distension. Am. J. Physiol., 247 (1984) G 265-272.

C. Bäärnhielm, H. Dahlbäck, I. Skanberg, In vivo pharmacokinetics of felodipine predicted from in vitro studies in rat, dog and man. Acta pharmacol. et toxicol., 59 (1986) 113-122.

M.R. Baichwal, S.G. Deshpande, U.C. Shetty, Comparative evaluation of four dissolution apparatus. Drug Dev. Ind. Pharm., 11 (8) (1985) 1639-1656.

U.V. Banakar. (1991). Pharmaceutical Dissolution Testing. In *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, vol. 49 (ed. J. Swarbrick). New York, USA: Marcel Dekker.

J.J. Barker, R.E. Treybal, Mass transfer coefficients for solids suspended in agitated liquids. A.I.Ch.E.J., 6 (2) (1960) 289-295.

M.A. Barreiro, R.D. McKenna, I.T. Beck, Determination of transit time in the human jejunum by the single-injection indicator-dilution technique. Am. J. Dig. Dis., 13 (3) (1968) 222-233.

M. Barth. (2000). Profilrekonstruktion an Mehrphasenströmungen mittels ortsaufgelöster Ultraschall-Geschwindigkeitsmessung. Saarbrücken: Dissertation, Technische Fakultät der Universität des Saarlandes.

G.K. Batchelor, Mass transfer from small particles suspended in turbulent fluid. J. Fluid Mech., 98 (3) (1980) 609-623.

T. Beck, Zur Anatomie des Menschen: Leber und Galle im Wechselspiel. PZ, 14 (1998) 1095-1102.

E.J. Beckers, J.B. Leiper, J. Davidson, Comparison of aspiration and scintigraphic techniques for the measurement of gastric emptying rates of liquids in humans. Gut, 33 (1992) 115-117.

E.J. Beckers, N.J. Rehrer, W.H.M. Saris, F. Brouns, F.T. Hoor, A.D.M. Kester, Daily variation in gastric emptying when using the double sampling technique. Med. Sic. Exerc., 23(10) (1991) 1210-1212.

A.H. Beckett, T.T. Quach, G.S. Kurs, Improved Hydrodynamics for USP Apparatus 2. Dissolution Technologies, 3 (1996) 7-10.

B.B. Benson, D. Krause, M.A. Peterson, The Solubility and Isotopic Fractionation of Gases in Dilute Aqueous Solution. I. Oxygen. Journal of Solution Chemistry, 8 (9) (1979) 655-656 (ff).

L.L. Bircumshaw, A.C. Riddiford, Transport control in heterogeneous reactions. Quart. Rev., 6 (1952) 157-185.

R.B. Bird, W.E. Stewart, E.N. Lightfoot. (1960). Transport phenomena. New York: Wiley.

M. Bisrat, E.K. Anderberg, M.I. Barnett, C. Nyström, Physicochemical aspects of drug release: XV. Investigation of diffusional transport in dissolution of suspended, sparingly soluble drugs. Int. J. Pharm., 80 (1992) 191-201.

M. Bisrat, C. Nyström, Physicochemical aspects of drug release. VIII. The relation between particle size and surface specific dissolution rate in agitated suspensions. Int. J. Pharm., 47 (1988) 223-231.

J.N. Blackwell, S. Holt, R.C. Heading, Effect of nifedipine on oesophagal motility and gastric emptying. Digestion, 21 (1981) 50-56.

H. Blasius, Grenzschichten in Flüssigkeiten mit kleiner Reibung. Z. Math. Phys., 56 (1908) 1-37.

W. Brener, T.R. Hendrix, P.R. McHugh, Regulation of the gastric emptying of glucose. Gastroenterology, 85 (1983) 76-82.

D. Brooke, Dissolution profile of log-normal powders: Exact expression. J. Pharm. Sci., 62 (5) (1973) 795-798.

D. Brooke, Sieve cuts as monodisperse powders in monodisperse systems. J. Pharm. Sci., 64 (8) (1975) 1409-1412.

S. Brunauer, P.H. Emmet, E. Teller, Adsorption of Gases in Multimolecular Layers. J. Am. Chem. Soc., 60 (1938) 309.

E. Brunner, Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. Z. Physik. Chem., 47 (1904) 56-102.

G. Buckton, Contact angle , adsorption and wettability - a review with respect to powders. Powder Technology, 61 (1990) 237-249.

S. Budavari. (1989). The Merck Index: Merck & Co. Inc. , Rahway, N.J., USA.

L. Bueno, J. Fioramonti, Y. Ruckebusch, Rate of flow of digesta and electrical activity of the small intestine in dogs and sheep. J. Physiol., 249 (1975) 69-85.

P.N. Burns, Overwiew of echo-enhanced vascular ultrasound imaging for clinical diagnosis in neurosonology. J. Neuroimag., 7 (1997) S2-S14.

J.A.L. Calbet, D.A. MacLean, Role of caloric content on gastric emptying in humans. J. Physiol., 498 (2) (1997) 553-559.

F. Carbonnel, J.C. Rambaud, O. Mundler R. Jian, Effect of energy density of a solid-liquid meal on gastric emptying and satiety. Am. J. Clin. Nutr., 60 (1994) 307-311.

V.J. Caride, E.K. Prokop, F.J. Troncale, W. Buddoura, K. Winchenbach, R.W. McCallum, Scintigraphic determination of small intestinal transit time: Comparison with the hydrogen breath technique. Gastroenterology, 86 (1984) 714-720.

C.K. Carrico, AAPS/USP Workshop on Dissolution Calibration Testing. Pharm. Res., 13 (1) (1996) 6-9.

J.T. Carstensen. (1973). Theory of pharmaceutical systems, vol. II. New York, London: Academic Press.

J.T. Carstensen, M.N. Musa, Dissolution rate patterns of log-normally distributed powders. J. Pharm. Sci., 61 (2) (1972) 223-227.

J.T. Carstensen, M. Patel, Dissolution Patterns of Polydisperse powders: Oxalic Acid Dihydrate. J. Pharm. Sci., 64 (1975) 1770-1776.

A.F. Chan, D.F. Evans, E.L. Cussler, Explaining solubilization kinetics. AIChEJ, 22 (6) (1976) 1006-1012.

S.-H. Chang, E.-L. Parrot, Hydrodynamics of dissolution in a newtonian and a non-newtonian solution. Drug Dev. Ind. Pharm., 17 (13) (1991) 1731-1751.

W.N. Charman, C.J.H. Porter, S.D. Mithani, J.B. Dressman, The Effect of Food on Drug Absorption - A Physicochemical and Predictive Rationale for the Role of Lipids and pH. J. Pharm. Sci., 86 (3) (1997) 269-282.

L.C.J. Clark. (1959). Electrochemical device for chemical analysis. In *US Patent #2913386*. United States of America.

I. Cobden, M.C.J. Barker, A.T.R. Axon, Gastrointestinal transit of liquids. Ann. Clin. Res., 15 (1983) 119-122.

J. Crison, M.L. Vieira, G.L. Amidon. (1997). Solubility vs. dissolution rate limited absorption of poorly soluble drugs: effect of particle size and size distribution for drugs of varying solubility. In *AAPS Annual Meeting, Nov. 2-6, 1997*, vol. ID# 3188. Boston, MA: AAPS on WWW.

E.L. Cussler. (1997). Diffusion - Mass transfer in fluid systems. Cambridge (UK): Cambridge University Press.

M.R. Dack. (1975). Solutions and Solubilities. In *Techniques of Chemistry*, vol. 8, pp. 380-441: Wiley & Sons, Canada.

M.V. Dali, J.T. Carstensen, Effect of change in shape factor of a single crystal on its dissolution behavior. Pharm. Res., 13 (1) (1996) 155-162.

S.S. Davis, J.G. Hardy, J.W. Fara, Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. Gut, 27 (1986) 886-892.

J.H. De Smidt, M. Grit, D.J.A. Crommelin, Dissolution kinetics of griseofulvin in mixed micellar solutions. Journal of Pharmaceutical Sciences, 83 (9) (1994) 1209-1212.

V.A. Del Grosso, C.W. Mader, Speed of sound in sea-water samples. Am. J. Acust. Soc., 52 (3) (1972) 961-974.

S.M. Diebold, J.B. Dressman, Dissolved oxygen as a measure for deaeration of aqueous media for dissolution testing. Dissolution Technologies, 5 (3) (1998a) 13-16.

S.M. Diebold, J.B. Dressman, Entgasung und Wiedersättigung von wäßrigen Medien für Lösungsgeschwindigkeitstests. Pharm. Ind., 60 (1998b) 354-359.

R.L. Dillard, H. Eastman, J.S. Fordtran, Volume-Flow Relationship During The Transport Of Fluid Through The Human Small Intestine. Gastroenterology, 49 (1) (1965) 58-66.

J.B. Dressman, Comparison of canine and human gastrointestinal physiology. Pharm. Res., 3 (3) (1986) 123-131.

J.B. Dressman, G.L. Amidon, C. Reppas, V.P. Shah, Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms. Pharm. Res., 15 (1) (1998) 11-22.

J.B. Dressman, D. Fleisher, Mixing-Tank Model for Predicting Dissolution Rate Control of Oral Drug Absorption. J. Pharm. Sci., 75 (2) (1986) 109-116.

J.B. Dressman, K. Yamada. (1991). Animal models for oral drug absorption. In *Pharmaceutical bioequivalence*, vol. 48 (ed. W. a. Tse), pp. 235-266. N.Y.: Marcel Decker.

W. Dreybrodt, D. Buhmann, A mass transfer model for dissolution and precipitation of calcite from solutions in turbulent. Chemical Geology, (1991) 107-122.

M.L. Dundon, E. Mack, The solubility and surface free energy of calcium sulfate. J. Am. Chem. Soc., 45 (11) (1923a) 2479-2485.

M.L. Dundon, E. Mack, Surface energy of several salts. J. Am. Chem. Soc., 45 (1923b) 2658-2666.

P.H.J.M. Dunselman, B. Edgar, Felodipine clinical pharmacokinetics. Clin. Pharmacokinet., 21 (6) (1991) 418-430.

B. Edgar, C.G. Regard, G. Johnsson, L. Johansson, P. Lundborg, I. Löfberg O. Rönn, Felodipine kinetics in healthy men. Clin. Pharm. Ther., 38 (1985) 205-211.

H.-J. Ehrlein, J. Pröve, Effect of viscosity of test meals on gastric emptying in dogs. Quart. J. Exp. Physiol., 67 (1982) 419-425.

M. Erickson. (1985). Dokument physicochemical data for felodipine. Mölndal: Astra Hässle.

S. Erlinger. (1987). Physiology of bile secretion and enterohepatic circulation. In *Physiology of the gastrointestinal tract* (ed. L. R. Johnson). New York: Raven Press.

A. Fage, H.C.H. Townend, An Examination of turbulent flow with an Ultramicroscope. Proc. Roy. Soc., 135 A (1932) 656-677.

J. Falbe, M.H. Regitz. (1995). Römpp Chemie Lexikon. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

K. Felle, B. Persson. (1981). In vitro dissolution method for felodipine tablets. Mölndal: Astra Hässle.

K. Felle, B. Persson, J. Vessman, Dissolution tests for felodipine tablets using chemical oxidation in situ to maintain "sink conditions". J. Pharm. Biomed. Analysis, 2 (1984) 527-536.

P. Finholt, S. Solvang, Dissolution kinetics of drug in human gastric juice - the role of surface tension. J. Pharm. Sci., 57 (8) (1968) 1322-1326.

M. Forsman, Gastric emptying of solids measured by means of magnetised iron oxide powder. Med. Biol. Eng. Comput., 36 (1998) 2-6.

F.H. Garner, J.M. Hoffman, Mass transfer from single solid sheres by free convection. A.I.Ch.E.J., 7 (1) (1961) 148-152.

K. Gersten. (1991). Einführung in die Strömungsmechanik, pp. 1-200. Braunschweig Wiesbaden: Vieweg.

C. Gerthsen, H.O. Kneser. (1960). Physik. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag.

L.H. Gevantman. (1994). Solubility of selected gases in water. In *CRC Handbook of Chemistry and Physics* (ed. D. R. Lide), pp. 6.3-6.6. Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo: CRC Press Inc.

O.H. Gilja, P.R. Detmer, J.M. Jong, D.F. Leotta, X.-N. Li, K.W. Beach, R. Martin D.E. Strandness, Intragastric distribution and gastric emptying assessed by three-dimensional ultrasonography. Gastroenterology, 113 (1997) 38-49.

D.E. Greenwood. (1994). Small Intestinal pH and Buffer Capacity: Implications for Dissolution of Ionizable Compounds. Ann Arbor: Thesis, The University of Michigan.

M.F. Griffith, T.E. Curley, G.P. Martin, Considerations in Choosing a Deaeration Technique for Dissolution Media. Dissolution Technologies, Feb. (1997) 16-17.

H. Grijseels, C.J.d. Blaey, Dissolution at porous interfaces. Int. J. Pharm., 9 (1981) 337-347.

H. Grijseels, C.J.d. Blaey, Dissolution at porous interfaces V. Pore effects in a parallel-plate dissolution cell. Int. J. Pharm., 16 (1983) 295-304.

H. Grijseels, L.v. Bloois, D.J.A. Crommelin C.J.d. Blaey, Dissolution at porous interfaces II. A study of pore effects through rotating disc experiments. Int. J. Pharm., 14 (1983a) 299-311.

H. Grijseels, D.J.A. Crommelin, C.J. Blaey, Hydrodynamic approach to dissolution rate. Pharm. Weekbl. (Sci. Ed.), 3 (1981) 129-144.

H. Grijseels, D.J.A. Crommelin, C.J.d. Blaey, Dissolution at porous interfaces III. Pore effects in relation to the hydrodynamics at a rotating disc surface. Int. J. Pharm., 14 (1983b) 313-323.

H. Grijseels, B.T.J.M. Harden, C.J.d. Blaey, Dissolution at porous interfaces IV. Pore effects in natural convection flow. Pharm. Weekbl. (Sci. Ed.), 5 (1983c) 88-94.

S.J. Grimberg, J. Nagel, M.D. Aitken, Kinetics of phenanthrene dissolution into water in the presence of nonionic surfactants. Environmental Science & Technology, 29 (6) (1995) 1480-1487.

J.S. Grundy, L.A. Eliot, K.M. Kulmatycki, R.T. Foster, Grapefruit juice and orange juice effects on the bioavailability of nifedipine in the rat. Biopharm. Drg. Dispos., 19 (1998) 175-183.

P.O. Gulsrud, I.L. Taylor, H.D. Watts, M.B. Cohen, J. Elashoff, J.H. Meyer, How gastric emptying of carbohydrate affects glucose tolerance and symptoms after truncal vagotomy with pyloroplasty. Gastroenterology, 78 (1980) 1463-1471.

P.K. Gupta, J.R. Robinson, Gastric emptying of liquids in the fasted dog. Int. J. Pharm., 43 (1988) 45-52.

W.E. Hamlin, Loss of Sensitivity in Distinguishing Real Differences in Dissolution Rates Due to Increasing Intensity of Agitation. J. Pharm. Sci., 51 (5) (1962) 432-435.

W.E. Hamlin, J.I. Northam, J.G. Wagner, Relationship between in vitro dissolution rates and solubilities of numerous compounds representative of various chemical species. J. Pharm. Sci., 54 (11) (1965) 1651-1653.

W.A. Hanson. (1991). Handbook of Dissolution Testing. Eugene, Oregon: Aster Publishing Corporation.

P. Harriott, Mass transfer to particles. I. Suspended in agitated tanks. AIChEJ, 8 (1) (1962) 93-101.

K. Hartke, E.H. Mutschler. (1986). DAB 10, vol. 1. Frankfurt: Govi-Verlag.

R.C. Heading, P.M. King. (1990). Gastric emptying and transpyloric flow. In *Gastro-pyloro-duodenal coordination* (ed. J. M. Nueten, J. A. J. Schuurkes and L. M. A. Akkermans). Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing.

T.R. Hendrix, D.O. Castell, J.D. Wood. (1987). Alimentary tract motility: stomach, small intestine, colon and bilary tract. In *The undergraduate teaching project in gastroenterology and liver desease*, vol. 10 (ed. D. H. Alpers). Timonium, Maryland: American Gastroenterological Association.

J.S. Herman, W.B. White, Dissolution kinetics of dolomite: Effects of lithology and fluid flow velocity. Geochim. Cosmochim. Acta, 49 (1985) 2017-2026.

W.I. Higuchi, Diffusional models useful in biopharmaceutics. J. Pharm. Sci., 56 (3) (1967) 315-324.

W.I. Higuchi, E.N. Hiestand, Dissolution Rates of Finely Divided Drug Powders I. Effect of a Distribution of Particle Sizes in Diffusion-Controlled Process. J. Pharm. Sci., 52 (1) (1963) 67-71.

R.A. Hinder, K.A. Kelly, Canine gastric emptying of solids and liquids. Am. J. Physiol., 233 (1977) E 335-340.

R.J. Hintz, K.C. Johnson, The effect of particle size distribution on dissolution rate and oral absorption. Int. J. Pharm., 51 (1989) 9-17.

J. Hirtz, The gastrointestinal absorption of drugs in man: a review of current concepts and methods of investigation. Br. J. Clin. Pharmac., 19 (1985) 77 S - 83 S.

A.W. Hixson, S.J. Baum, Agitation - Mass transfer coefficients in liquid-solid agitation systems. Ind. Eng. Chem. (now: Journal of Chemical and Engineering Data), 33 (4) (1941) 478-485.

A.W. Hixson, S.J. Baum, Mass transfer and chemical reaction in liquid-solid agitation. Ind. Eng. Chem. (now: Journal of Chemical and Engineering Data), 36 (6) (1944) 528-531.

A.W. Hixson, J.H. Crowell, Dependence of reaction velocity upon surface and agitation -I. Theoretical considerations. Ind. Eng. Chem. (now: Journal of Chemical and Engineering Data), 23 (1931a) 923-931.

A.W. Hixson, J.H. Crowell, Dependence of reaction velocity upon surface and agitation -III. Experimental procedure in study of agitation. Ind. Eng. Chem. (now: Journal of Chemical and Engineering Data), 23 (1931b) 1160-1169.

A.M. Holgate, N.W. Read, Relationship between small bowel transit time and absorption of a solid meal. Dig. Dis. Sc., 28 (9) (1983) 812-819.

S. Holt, R.C. Heading, D.C. Carter, L.F. Prescot, P. Tothill, Effect of gel fibre on gastric emptying and absorption of glucose an paracetamol. The Lancet, 1 (1979) 636-639.

F. Honold, R. Degner, Grundlagen zur Gelöst-Sauerstoffbestimmung mit membranbedeckten Sensoren. Sonderdruck aus: Österreichische Chemie-Zeitschrift, 1 und 3 (1990) 1 (27-29) und 3 (100-103).

M. Horowitz, M.A.L. Edelbroek, J.M. Wishart, J.W. Straathof, Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. Diabetologia, 36 (1993) 857-862.

G.A. Hulett, Beziehungen zwischen Oberflächenspannung und Löslichkeit. Z. Physik. Chem., 37 (1901) 385-406.

G.A. Hulett, Löslichkeit und Korngrösse. Z. Physik. Chem., 47 (1904) 357-367.

J.N. Hunt, I. MacDonald, The influence of volume on gastric emptying. J. Physiol., 126 (1954) 459-474.

J.N. Hunt, J.L. Smith C.L. Jiang, Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates. Gastroenterology, 89 (1985) 1326-1339.

J.N. Hunt, W.R. Spurrell, The pattern of emptying of the human stomach. J. Physiol., 113 (1951) 157-168.

J.N. Hunt, D.S. Stubbs, The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. J. Physiol., 245 (1975) 209-225.

A.I. Johnson C.-J. Huang, Mass transfer studies in agitated vessels. A.I.Ch.E.J., 2 (3) (1956) 412-419.

C. Johnson, S. Sarna, V. Cowles, R. Baytiyeh, Y.-R. Zhu, E. Buchmann, L. Bonham, A.M. Roza M.B. Adams, Effects of transection and reanastomosis on postprandial jejunal transit and contractile activity. Surgery, 117 (1995) 531-537.

C. Johnson, S. Sarna, V. Cowles, J. Osborn, Y.-R. Zhu, L. Bonham, E. Buchmann, R. Baytiyeh, G.L. Telford, A.M. Roza, M.B. Adams, Motor Activity and Transit in the Autonomically Denervated Jejunum. American Journal of Surgery, 167 (1) (1994) 80-88.

C. Johnson, S.K. Sarna, R. Baytiyeh, V. Cowles, Y.-R. Zhu, G.L. Telford, A.M. Roza, M.B. Adams, Postprandial motor activity and its relationship to transit in the canine ileum. Surgery, 121 (2) (1997) 182-189.

C.P. Johnson, S.K. Sarna, Y. Zhu, E.B.S. Buchmann, L.B.S. Bonham, G.L. Telford, A.M. Roza M.B. Adams, Delayed Gastroduodenal Emptying Is an Important Mechanism for Control of Intestinal Transit in Short-Gut Syndrome. American Journal of Surgery, 171 (1) (1996) 90-96.

K.C. Johnson, A.C. Swindell, Guidance in the setting of drug particle size specifications to minimize variability in absorption. Pharm. Res., 13 (12) (1996) 1795-1798.

M. Kamba, Y. Seta, N. Suzuki, A. Kusai K. Nishimura. (1997). Evaluation of destructive force in human stomach and small intestine. In *Proceed. Int`l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, vol. 24, pp. 579-580: Controlled Release Society Inc.

N. Kaneniwa, N. Watari, Dissolution of slightly soluble drugs. I. Influence of particle size on dissolution behaviour. Chem. Pharm. Bull., 22 (8) (1974) 1699-1705.

T.T. Kararli, Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. Biopharm. Drug. Dispos., 16 (1995) 351-380.

N. Katori, N. Aoyagi, S. Kojima, Effect of codeine on the agitation force and gastrointestinal transit time in dogs, for use in drug absorption studies. Biol. Pharm. Bull., 21 (4) (1998) 418-420.

N. Katori, N. Aoyagi, T. Terao, Estimation of agitation intensity in the GI tract in human and dog based on in vitro/ in vivo correlation. Pharm. Res., 12 (1995) 237-243.

N. Katori, W.-S. Ma, N. Aoyagi, S. Kojima, Effect of destruction force on drug release from multiple unit controlled release dosage forms in humans. Pharm. Res., 13 (10) (1996) 1541-1546.

L.C. Kaus, J.T. Fell, H. Sharma, D.C. Taylor, On the intestinal transit of a single non-disintegrating object. Int. J. Pharm., 20 (1984) 315-323.

O. Keinke, M. Schemann, H.J. Ehrlein, Mechanical factors regulating gastric emptying of viscous nutrient meals in dogs. Quart. J. Exp. Physiol., 69 (1984) 781-795.

P. Kerlin, A. Zinsmeister, S. Phillips, Relationship of Motility to Flow of Contents in the Human Small Intestine. Gastroenterology, 82 (1982) 701-706.

J. Krämer, Die In-vitro-Freisetzung im Rahmen der pharmazeutischen Qualitätsprüfung: Grundlagen und Anwendungsbeispiele, ZL Dissolution Workshop, 16. 10. Bad Soden. (1996) .

A.W. Larhed, P. Artursson, J. Grasjo, E. Bjork, Diffusion of drugs in native and purified gastrointestinal mucus. J. Pharm. Sci., 86 (6) (1997) 660-665.

L.J. Leeson, J.T. Carstensen. (1974). Dissolution Technology. Washington: Academy of Pharmaceutical Science (Whitlock Press).

C.H. Legler. (1976). Ausgewählte Methoden der Wasseruntersuchung, vol. 1. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag.

G.D. Lehmkuhl, J.L. Hudson, Flow and mass transfer near an enclosed rotating disk: Experiment. Chem. Eng. Sci., 26 (1971) 1601-1613.

V.G. Levich, The theory of concentration polarisation. Acta Physicochim. U.R.S.S, 17 (5-6) (1942) 257-307.

V.G. Levich, Theory of concentration polarization. J. Phys. Chem., 18 (9) (1944a) 335-355.

V.G. Levich, Theory of concentration polarization. II. Acta Physicochimica U.R.S.S., 19 (2-3) (1944b) 117-132.

V.G. Levich, The theory of concentration polarisation. Discuss. Faraday Soc., 1 (1947) 37-49.

V.G. Levich. (1962). Physicochemical hydrodynamics. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall.

D.M. Levins, J.R. Glastonbury, Particle-liquid hydrodynamics and mass transfer in a stirred vessel. Trans. Instn. Chem. Engrs., 50 (1972) 132-146.

D.R. Lide. (1994). CRC Handbook of Chemistry and Physics. Boca Raton Ann Arbor London Tokyo: CRC Press, Inc.

A. Lindahl, A.-L. Ungell, L. Knutson, H. Lennernäs, Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women. Pharm. Res., 14 (4) (1997) 497-502.

W.D. Lindner, B.C. Lippold, Drug release from hydrocolloid embeddings with high or low susceptibility to hydrodynamic stress. Pharm. Res., 12 (11) (1995) 1781-1785.

B.C. Lippold, A. Ohm, Correlation between wettability and dissolution rate of pharmaceutical powders. Int. J. Pharm., 28 (1986) 67-74.

Z. Liu W. Dreybrodt, Dissolution kinetics of calcium carbonate minerals in H2O-CO2 solutions in turbulent flow - The role of the diffusion boundary layer and the slow reaction H2O+CO2<->H++HCO3--. Geochimica et Cosmochimica Acta, 61 (14) (1997) 2879-2889.

A.T.K. Lu, M.E. Frisella, K.C. Johnson, Dissolution modeling: Factors Affecting the Dissolution Rates of Polydisperse Powders. Pharm. Res., 10 (9) (1993) 1308-1314.

C.Y. Lui, G.L. Amidon, R.R. Berardi, D. Fleisher, C. Youngberg, J.B. Dressman, Comparison of gastrointestinal pH in dogs and humans: Implications on the use of the beagle dog as a model for oral absorption in humans. J. Pharm. Sci., 75 (3) (1986) 271-274.

C.H. Malbert, C. Mathis, E. Bobillier, J.P. Laplace, M. Horowitz, Measurement of gastric emptying by intragastric gamma scintigraphy. Neurogastroenterol. Mot., 9 (1997) 157-165.

C.H. Malbert, Y. Ruckebusch, Duodenal bulb control of the flow rate of digesta in the fasted and fed dog. J. Physiol., 409 (1989) 371-384.

C.H. Malbert, Y. Ruckebusch. (1990). Passage of chyme and contractile patterns at the antro-duodenal junction in the dog. In *Gastro-pyloro-duodenal coordination* (ed. J. M. Nueten, J. A. J. Schuurkes and L. M. A. Akkermans). Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing.

J.W. Matshese, J.R. Malagelada, S.F. Phillips, Intestinal fluid flow and pancreatic enzyme output after mixed solid-liquid meals of different composition. Gastroenterology, 74 (1978) 1135.

E.A. Mayer. (1994). The physiology of gastric storage and emptying. In *Physiology of the gastrointestinal tract* (ed. L. R. Johnson). New York: Raven Press.

P.R. McHugh, T.H. Moran, Calories and gastric emptying: a regulatory capacity with implications for feeding. Am. J. Physiol., 236 (1979) R 254-260.

P.R. McHugh, T.H. Moran, J.B. Wirth, Postpyloric regulation of gastric emptying in rhesus monkeys. Am. J. Physiol., 243 (1982) R 408-415.

J.C. Meeroff, V.L.W. Go S.F. Phillips, Control of gastric emptying by osmolality of duodenal contents in man. Gastroenterology, 68 (1975) 1144-1151.

J.H. Meyer, J.B. Dressman, A. Fink G. Amidon, Effect of size and density on canine gastric emptying of nondigestible solids. Gastroenterology, 89 (1985) 805-813.

J.H. Meyer, J. Elashoff, A. Fink, J.B. Dressman, G. Amidon, Human postprandial gastric emptying of 1-3 -millimeter spheres. Gastroenterology, 94 (1988) 1315-1325.

A. Miller, H.P. Parkman, J.C. Urbain, K.L. Brown, D.J. Donahue, L.C. Knight, A.H. Maurer, R.S. Fisher, Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of orocecal transit. Dig. Dis. Sci., 42 (1) (1997) 10-18.

J. Miller, G. Kauffman, J. Elashoff, H. Ohashi, D. Carter, J.H. Meyer, Search for resistances controlling canine gastric emptying of liquid meals. Am. J. Physiol., 241 (1981) G403-415.

C.B. Millikan, The boundary layer and skin friction for a figure of revolution. J. Appl. Mech., 54 (3) (1932) 29-43.

S.D. Mithani, V. Bakatselou, C.N. TenHoor, J.B. Dressman, Estimation of the Increase in Solubility of Drugs as a Function of Bile Salt Concentration. Pharm. Res., 13 (1) (1996) 163-167.

W. Möller, Experimentelle Untersuchungen zur Hydrodynamik der Kugel. Physik. Zeitschr., 39 (2) (1938) 57-80.

J.G. Moore, P.E. Christian R.E. Coleman, Gastric Emptying of Varying Meal Weight and Composition in Man. Digestive Diseases and Sciences, 26 (1) (1981) 16-22.

T.W. Moore, Dissolution Testing: A fast and efficient procedure for degassing dissolution medium. Dissolution Technologies, 3 (1996) 3-5.

M. Mosharraf, C. Nyström, The effect of particle size and shape on the surface specific dissolution rate of microsized practically insoluble drugs. Int. J. Pharm., 122 (1995) 35-47.

M. Mosharraf, C. Nyström. (1996). The importance of disordered structure in the determination of solubility and dissolution rate of sparingly soluble drugs. In *Formulation of poorly-available drugs for oral administration (European Symposium, 5.-6. Feb.)* (ed. P. Couvreur, D. Duchene and I. Kalles), pp. 231-234. Paris: Editions de Sante.

N.A.H. Muhammad, J.M. Newton, The influence of pH of dissolution fluid and particle size of drug on the in-vitro release of drug from hard gelatin capsules. J. Pharm. Pharmacol., 35 (1983) 345-349.

H. Mulder, A.M. Breure, J.G. Van Andel, J.T.C. Grotenhuis, W.H. Rulkens, Influence of hydrodynamic conditions on naphthalene dissolution and subsequent biodegradation. Biotechnology and Bioengeneering, 57 (2) (1988) 145-154.

S.A. Müller-Lissner, N.E. Schindlbeck. (1990). Duodeno-gastric reflux. In *Gastro-pyloro-duodenal coordination* (ed. J. M. Nueten, J. A. J. Schuurkes and L. M. A. Akkermans). Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing.

R.R. Nair, C.C. Collins. (1997). Evaluation of mixing dynamics in USP apparatus 2 with conventional USP dissolution vessels and peak vessels. In *AAPS Annual Meeting, Nov. 2-6*, vol. Poster ID: 3174. Boston, MA.

N.M. Najib, M.S. Suleiman, Determination of some parameters influencing the dissolution rate of famotidine. Int. J. Pharm., 61 (1990) 173-178.

S. Neervannan. (1994). Dissolution mechanism for sparingly soluble compounds under laminar hydrodynamic conditions. Lawrence: Thesis, The University of Kansas.

S. Neervannan, L.S. Dias, M.Z. Southard, V.J. Stella, A convective-diffusion model for dissolution of two non-interacting drug mixtures from co-compressed slabs under laminar hydrodynamic conditions. Pharm. Res., 11 (9) (1994) 1288-1295.

W. Nernst, Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. Z. Physik. Chem., 47 (1904) 52-55.

A.W. Neumann, R.J. Good, Techniques of measuring contact angles. Surface Colloid Sci., 2 (1979) 31-91.

J.M. Newton, N.A.H. Muhammad, The influence of agitation intensity, particle size and pH of dissolution fluid on in-vitro release of drug from hard gelatin capsules. J. Pharm. Pharmacol., 36 (1984) 42-44.

M. Nicklasson, A. Brodin, The relationship between intrinsic dissolution rates and solubilities in the water-ethanol binary solvent system. Int. J. Pharm., 18 (1984) 149-156.

P.J. Niebergall, J.E. Goyan, Dissolution studies I. Continuous recording technique for following rapid reactions in solution. J. Pharm. Sci., 52 (1) (1963) 29-33.

P.J. Niebergall, G. Milasovich, J.E. Goyan, Dissolution rate studies. II. Dissolution of particles under conditions of rapid agitation. J. Pharm. Sci., 52 (1963) 236-241.

R. Notivol, I. Carrio, L. Cano, M. Estorch, F. Vilardell, Gastric emptying of solid and liquid meals in healthy young subjects. Scand. J. Gastroenterol., 19 (1984) 1107-1113.

A.A. Noyes, W.R. Whitney, Ueber die Auflösungsgeschwindigkeit von festen Stoffen in ihren eigenen Lösungen. Z. Physik. Chem., 23 (1897) 689-692.

R. Oberle, T.-S. Chen, C. Lloyd, J.L. Barnett, C. Owyang, J. Meyer, G.L. Amidon, The Influence of the Interdigestive Migrating Myoelectric Complex on the Gastric Emptying of Liquids. Gastroenterology, 99 (1990) 1275-1282.

J. Ödman, B. Abrahamsson, M. Alpsten, B. Bake, A. Larsson, J. Aberg. (1997). In vivo Erosion and Drug Absorption for a Hydrophilic Matrix Tablet Containing a Non Soluble Drug. In *Proceed. Int`l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, vol. 24, pp. 361-362: Controlled Release Society Inc.

B.N. Opdyke, G. Gust, J.R. Ledwell, Mass transfer from smooth alabaster surfaces in turbulent flows. Geophys. Res. Lett., 14 (11) (1987) 1131-1134.

M. Patel, J.T. Carstensen, Nonsink Dissolution Rate Equations. J. Pharm. Sci., 64 (10) (1975) 1651-1656.

A.E. Perry, W.H. Schofield, P.N. Joubert, Rough wall turbulent boundary layers. J. Fluid Mech., 37 (1969) 383-413.

Ph.Eur. (1997). Europäisches Arzneibuch (Amtliche deutsche Ausgabe). Stuttgart und Eschborn: Deutscher Apotheker Verlag und Govi-Verlag.

W.T. Phillips, J.G. Schwartz, R. Blumhardt, C.A. McMahan, Linear gastric emptying of hyperosmolar glucose solutions. J. Nucl. Med., 32(3) (1991) 377-381.

L.N. Plummer, T.M.L. Wigley, The dissolution of calcite in CO2-saturated solutions at 25°C and 1 atmosphere total pressure. Geochim. Cosmochim. Acta, 40 (1976) 191-202.

F. Podczeck, Pulveraerosole zur Inhalation. DAZ, 137 (42) (1997) 73-79.

E. Podszus, Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen und Korngrösse. Z. physik. Chem., 92 (1917) 227-237.

K.R. Popper. (1995). Objektive Erkenntnis: Ein evolutionärer Entwurf. Hamburg: Hoffmann und Campe.

L. Prandtl, K. Oswatitsch, K. Wieghardt. (1990). Führer durch die Strömungslehre. Braunschweig: Vieweg.

E.K. Prokop, V.J. Caride, A.R. Marano, R.W. McCallum, Scintigraphic determination of small intestinal transit time of water in man. J. Nucl. Med., 25 (5) (1984) P 97.

S.A. Qureshi, I.J. McGilveray, A Critical Assessment of the USP Dissolution Apparatus Suitability Test Criteria. Drug Dev. Ind. Pharm., 21(8) (1995) 905-924.

M.A. Raines, T.A. Dewers, Mixed transport / reaction control of gypsum dissolution kinetics in aqueous solutions and initiation of gypsum karst. Chemical Geology, 140 (1-2) (1997) 29-48.

Z. Ramtoola, O.I. Corrigan, Effect of agitation intensity on the Dissolution rate of indomethacin and indomethacin-citric acid compressed discs. Drug Dev. Ind. Pharm., 14 (15-17) (1988) 2241-2253.

N.W. Read, M.N. Al-Janabi, C.A. Edwards, D.C. Barber, Relationship Between Postprandial Motor Activity in the Human Small Intestine and the Gastrointestinal Transit of Food. Gastroenterology, 86 (1984) 721-727.

N.W. Read, J. Cammack, C.A. Edwards, A.M. Holgate, D.C. Barber, Is the transit time of a meal through the small intestine related to the rate at which it leaves the stomach? Gut, 23 (1982) 824-828.

R.C. Reid, J.M. Prausnitz, T.K. Sherwood. (1977). The Properties of Gases and Liquids. New York: McGraw-Hill.

C. Reppas, G. Eleftheriou, P. Macheras, M. Symillides, J.B. Dressman, Effect of elevated viscosity in the upper gastrointestinal tract on drug absorption in dogs. Eur. J. Pharm. Sci., 6 (1998a) 131-139.

C. Reppas, G. Eleftheriou, P. Macheras, M. Symillides, D. Greenwood, J.B. Dressman, The effect of HPMC -a cholesterol lowering agent- on oral drug absorption in dogs. Biopharm. Drug Dispos., 19 (1998b) 523-530.

C. Reppas, D.E. Greenwood, J.B. Dressman, Longitudinal versus radial effects of hydroxypropylmethylcellulose on gastrointestinal glucose absorption in dogs. Eur. J. Phar. Sci., 8 (1999) 211-219.

C. Reppas, J.H. Meyer, P.J. Sirois, J.B. Dressman, Effect of Hydroxypropylmethylcellulose on gastrointestinal transit and luminal viscosity in dogs. Gastroenterology, 100 (1991) 1217-1223.

K.S. Reynolds, M.H. Song, W.D. Heizer, C.B. Burns, D.A. Sica, K.L.R. Brouwer, Effect of pancreatico-biliary secretions and GI transit time on the absorbtion and pharmacokinetic profile of ranitidine in humans. Pharm. Res., 15 (8) (1998) 1281-1285.

S.A. Riley, F. Sutcliffe, K. M., M. Kapas, M. Rowland, L.A. Turnberg, The influence of gastrointestinal transit on drug absorption in healthy volunteers. Br. J. Clin. Pharmac., 34 (1992) 32-39.

W.A. Ritschel, In vivo animal models for bioavailability assessment. S.T.P.Pharma, 3 (2) (1987) 125-141.

P.S. Roller, Chemical activity and particle size. The rate of solution of anhydrite below 70 microns. J. Phys. Chem., 35 (1931) 1133-1142.

P.S. Roller, Chemical activity and particle size. II. The rate of solution at slow stirring of anhydrite and gypsum. J. Phys. Chem., 36 (1932) 1202-1231.

K. Roos, B. Abrahamsson. (1997). In vitro dissolution testing of hydrophilic matrix extended release (ER) Tablets - Importance of hydrodynamic conditions for in vivo predictions. In *Proceed. Int`l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater*., vol. 24, pp. 365-366: Controlled Release Society Inc.

K. Sako, T. Mizumoto, A. Kajiyama, T. Ohmura, Influence of physical factors in gastrointestinal tract on acetaminophen release from controlled-release tablets in fasted dogs. Int. J. Pharm., 137 (1996) 225-232.

M.G. Sarr, K.A. Kelly, Patterns of movement of liquids and solids through canine jejunum. Am. J. Physiol., 239 (1980) G 497-503.

M.G. Sarr, K.A. Kelly, S.F. Phillips, Canine jejunal absorption and transit during interdigestive and digestive motor states. Am. J. Physiol., 239 (1980) G 167-172.

M. Schemann, H.-J. Ehrlein, Postprandial Patterns of Canine Jejunal Motility and Transit of Luminal Content. Gastroenterology, 90 (1986) 991-1000.

N.E. Schindlbeck, C. Heinrich, S.A. Müller-Lissner, Relation between fasting antroduodenal motility and transpyloric fluid movements. Am. J. Physiol., 257 (1989) G198-201.

J. Schirra, M. Katschinski, C. Weidmann, T. Schafer, U. Wank, R. Arnold, B. Goke, Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. J. Clin. Invest., 97 (1) (1996) 92-103.

H. Schlichting. (1951). Grenzschicht-Theorie. Karlsruhe: G. Braun Verlag.

H. Schlichting, K. Gersten. (1997). Grenzschicht-Theorie. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.

H. Schott, L.C. Kwan, S. Feldman, The role of surfactants in the release of very slightly soluble drugs from tablets. J. Pharm. Sci., 71 (9) (1982) 1038-1075.

A. Schükarew, Reaktionsgeschwindigkeiten zwischen Metallen und Haloiden. Z. physik. Chem., 8 (76) (1891) 76-82.

P. Schuler, Ein neues Verfahren zur Schnelleichung von Sauerstoffelektroden. GIT Fachzeitschrift für das Laboratorium, 24 (1980) 799-802.

W. Schwizer, R. Fraser, J. Borovicka, K. Asal, G. Crelier, P. Kunz, P. Boesinger, M. Fried, Measurement of proximal and distal gastric motility with magnetic resonance imaging. Am. J. Physiol., 271 (1996) G217-222.

J.H. Sellin, R. Hart, Glucose malabsorption associated with rapid intestinal transid. Am. J. Gastroenterol., 87 (5) (1992) 584-589.

M. Shameem, N. Katori, N. Aoyagi, S. Kojima, Oral solid controlled release dosage forms: Role of GI-mechanical destructive forces and colonic release in drug absorption under fasted and fed conditions in humans. Pharm. Res., 12 (7) (1995) 1049-1054.

T.K. Sherwood, B.B. Woertz, The role of eddy diffusion in mass transfer between phases. Trans. Amer. Inst. Chem. Eng., 35 (1939) 517-540.

M. Siewert, FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products - Joint report of the section for official laboratories and medicines control services and the section of industrial pharmacists of the F.I.P. Pharm. Ind., 59 (1997) 760-766.

P.J. Sirois. (1989). Size and density discrimination of nondigestible solids during emptying from the canine stomach: A hydrodynamic correlation. Ann Arbor: Thesis, The University of Michigan.

P.J. Sirois, G.L. Amidon, J.H. Meyer, J. Doty, J.B. Dressman, Gastric emptying of nondigestible solids in dogs: a hydrodynamic correlation. Am. J. Physiol., 258 (1990) G65-G72.

Y.G. Siver, B.N. Kabanov, On the value of the limiting current on a rotating electrode. J. Phys. Chem. (USSR), 22 (1) (1948) 53-57.

J.W. Skoug, G.W. Halstead, D.L. Theis, J.E. Freeman, D.T. Fagan, B.R. Rohrs, Strategy for the development and validation of dissolution tests for solid oral dosage forms. Pharm. Technol., 20 (5) (1996) 58-72.

S.R. Smith, M.R. Wilkins, D.B. Jack, M.J. Kendall, S. Laugher, Pharmacokinetic interactions between felodipine and metoprolol. Eur. J. Clin. Pharmacol., 31 (1987) 575-578.

K.H. Soergel. (1971). Flow measurements of test meals and fasting contents in the human small intestine. In *Gastrointestinal motility* (ed. L. Demling and R. Ottenjann), pp. 81-92.

N.J. Soper, K.L. Geisler, M.G. Sarr, K.A. Kelly, A.R. Zinsmeister, Regulation of canine jejunal transit. Am. J. Physiol., 259 (1990) G 928-933.

M. Sournac, E. Beyssac, J.-C. Maublant, J.-M. Aiache, A. Veyre, J. Bougaret, Scintigraphic study of the gastro-intestinal transit of a sustained release theophylline tablet. II. Administration in non-fasting state. J. Controlled Release, 15 (1991) 113-120.

M. Sournac, J.-C. Maublant, J.-M. Aiache, A. Veyre, J. Bougaret, Scintigraphic study of the gastro-intestinal transit and correlations with the drug absorption kinetics of a sustained release theophylline tablet. J. Controlled Release, 7 (1988) 139-146.

A.M. Stephen, A.C. Haddad, S.F. Phillips, Passage of Carbohydrate Into the Colon-Direct Measurements in Humans. Gastroenterology, 85 (1983) 589-95.

M.P. Summers, R.P. Enever, J.E. Carless. (1973). Studies of the dissolution characteristics of three crystal forms of aspirin. In *Particle growth in suspensions* (ed. A. L. Smith), pp. 247-258. New York, London: Academic Press.

D.G. Thomas, R.A. Armistead, Concentration-gradient driven convections: Experiments. Science, 160 (1968) 995-996.

M. Traube, R.C. Lange, R.G. McAllister, R.W. McCallum, Effect of nifedipine on gastric emptying in normal subjects. Dig. Dis. Sci., 30 (8) (1985) 710-712.

P.J. Treacy, G.G. Jamieson, J. Dent, Pyloric motor function during emptying of a liquid meal from the stomach in the consicious pig. J. Physiol., 422 (1990) 523-538.

P. Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik. Archiv Exp. Pathol. Pharmakol., 81 (1917) 55-129.

D.J. Tritton. (1995). Physical Fluid Dynamics. Oxford: Oxford University Press.

U.S.P. (1994). The United States Pharmacopeia (USP 23). Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention Inc.

R.G. Van Name, G. Edgar, Velocities of certain reactions between metals and dissolved halogens. J. Am. Chem. Soc., 29 (1910) 237-255.

M.G. Velarde, C. Normand, Convection. Sci. Am., 243 (1980) 78-93.

L.A. Virtsava, Y.R. Dzelme, Y.E. Tiliks, L.T. Bugaenko, Kinetics of the dissolution of potassium chloride in water from a rotating disk. Russ. J. Phys. Chem., 52 (11) (1978) 1638-1641.

G.E. Vist, R.J. Maughan, The effect of osmolality and carbohydrate content on the rate of gastric emptying of liquids in man. J. Physiol., 486 (2) (1995) 523-531.

A. Wald, C. Back, T.M. Bayless, Effect of caffeine on the human small intestine. Gastroenterology, 71 (5) (1976) 738-742.

R.C. Weast. (1978). CRC Handbook of Chemistry and Physics. Cleveland, Ohio: CRC Press, Inc.

W.A. Weems. (1987). Intestinal fluid flow: Its production and control. In *Physiology of the gastrointestinal tract* (ed. L. R. Johnson). New York: Raven Press.

N.W. Weisbrodt. (1987). Motility of the small intestine. In *Physiology of the gastrointestinal tract* (ed. L. R. Johnson). New York: Raven Press.

N.S. Williams, J.H. Meyer, D. Jehn, J. Miller, A.S. Fink, Canine intestinal transit and digestion of radiolabeled liver particles. Gastroenterology, 86 (1984) 1451-1459.

M. Wilsson-Rahmberg, O. Jonsson, Method for long-term intestinal access in the dog. Laboratory Animals, 31 (1997) 231-240.

K. Wingstrand, B. Abrahamsson, B. Edgar, Bioavailability from extended release tablets with different dissolution properties. Int. J. Pharm., 60 (1990) .

O. Wisen, P.M. Hellström, C. Johansson, Meal energy density as a determinant of postprandial gastrointestinal adaption in man. Scand. J. Gastroenterol., 28 (1993) 737-743.

D.E. Wurster, P.W. Taylor, Dissolution kinetics of certain crystalline forms of prednisolone. J. Pharm. Sci., 5 (1965) 670-676.

C.A. Youngberg, J. Wlodyga, S. Schmaltz, J.B. Dressman, Radioelemetric determination of gastrointestinal pH in four healthy Beagles. Am. J. Vet. Res., 46 (7) (1985) 1516-1521.

H.A. Ziessman, F.H. Fahey, M.J. Collen, Biphasic solid and liquid gastric emptying in normal controls and diabetics using continuous acquisition in LAO view. Dig. Dis. Sci., 37(5) (1992) 744-750.

T.N. Zwietering, Suspending of solid particles in liquid by agitators. Chem. Eng. Sci., 8 (1958) 244-253.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Steffen Matthias Diebold
Geburtsdatum:	30. 05. 1967
Geburtsort:	Tailfingen

Schulausbildung

1973-77	Grundschule Hausen i. K.
1977-86	Gymnasium Hechingen, Allgemeine Hochschulreife

Studium

1987-89	Studium der Rechtswissenschaft an der Eberhardt-Karls-Universität in Tübingen, Juristische Zwischenprüfung
1989-94	Studium der Pharmazie an der Eberhardt-Karls-Universität in Tübingen, Staatsexamen, Approbation als Apotheker

Promotionsstudium

1995-99	Anfertigung der vorliegenden Dissertation bei Frau Prof. Dr. Dressman am Institut für Pharmazeutische Technologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main

Akademische Lehrer waren die Damen und Herren: Ammon, Bauer, Folkers, Klumpp, Kreis, Laufs, Piecker, Roth, Schubert, Steinhilber, Verspohl, Wahl und Wankmüller.